

Comparaison des effets de l'adrénaline sur le métabolisme glucidique et la lactacidémie dans les conditions de repos et lors du frisson thermique

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIEN

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 25 juin 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel SCHMITT

né le 30 mars 1938 à NILVANGE (Moselle)

LYON

IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE

177, Avenue Félix-Faure

—
1964

**Comparaison des effets de l'adrénaline
sur le métabolisme glucidique et la lactacidémie
dans les conditions de repos
et lors du frisson thermique**

Comparaison des effets de l'adrénaline sur le métabolisme glucidique et la lactacidémie dans les conditions de repos et lors du frisson thermique

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIEN

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 25 juin 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel SCHMITT

né le 30 mars 1938 à NILVANGE (Moselle)

LYON
IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE
177, Avenue Félix-Faure

—
1964

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire ; M. J. LÉPINE, Membre de l'Institut. - M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen : M. J.-F. CIER. MM. M. LEVRAT, L. REVOL, Assesseurs.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

MM.

CIBERT Clinique urologique.
PONTIUS (détaché à Beyrouth) Physique biologique.
DÉCHAUME Clinique neuro psychiatrique et d'hygiène mentale.
CHAMBON Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER Clinique chirurgicale B.
P.-RAYAULT Clinique médicale B.
FROMENT Clinique et prophyl. cardio-vasc.
CROIZAT Clinique médicale C.
ENSLME Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY Clinique chirurgicale A.
REVOL Pharmacie galénique.
POLLOSSON Clinique gynécologique.
PIGAUD Clinique obstétricale.
BOURRET Médecine du travail.
LEVRAT Clinique médicale A.
SOHIER Hygiène et action sanitaire et soc.
NETIEN Botanique et cryptogamie.
BERTRAND Clinique chirurgicale C.
BADINAND Chimie analytique pharmaceut.
DREVON Pharmacie chim. et pharmacologie
ROCHE Médecine légale et déontologie.
COUDERT Parasitologie et pathologie exot.
MOUNIER-KUHN Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE Clinique ophtalmologique.
THIERS Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN Clinique de pneumo-phthisiologie.
CREYSSEL Clinique traumatolog. des membres.

PROFESSEURS

DARGENT Clinique carcinologique.
GUICHARD Anatomie pathologique.
GIRARD Paul Pathologie générale et expérim.
LATARJET Anatomie.
PEYCELON Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel Thérapeutique.
VACHON Pathologie médicale.
GALY Physio-pathol. des voies respirat.
PAPILLON Radiologie.
JEUNE Clinique des maladies infectieuses.
GONIN Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
MONNET Bactériologie.
BANSILLON Physiol. et pathol. obstétricales.
CHATONNET Physiologie B.
GUINET Paul Clinique endocrinologique.
TRILLAT Clinique de chirurgie orthopéd.
FREIDEL Charles Clinique stomatologique.
MARION J. Clin. de chirur. et d'orthop. infantiles
DORCHE Matière médicale et législation pharmaceutique.
DUMONT Louis Histologie et embryologie.
PERRON Chimie.
CIER J.F. Physiologie A.
PERRIN J. Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MICHAUD Pierre Clinique de chirurgie cardiaque.
X.... Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
X Biologie médic. et pharmacodyn.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER Phys. nucléaire appliq. à la méd.	LACROIX Hygiène et clinique des maladies des pays chauds.
BERTOYE Bactériologie.	LEQUIRE Neuro-chirurgie.
MANSUY Chimie générale et pharmaceut.	REVOL Louis Médecine générale.
COLLET Clinique de pédiatrie.	GOINARD Thérapeutique chirurgicale
SARROUY Pharmacie chimiq. et pharmaco	CIER André
LIARAS	

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN Parasitologie.	FEROLDI Anatomie pathologique.
	MORET Robert Physique biologique.

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS TITULAIRES

CREYSSEL Roger Chimie biologique.	DE MOURGUES F. Stomatologie.
THIVOLET Jean Hygiène.	NAUSSAC Maladies infectieuses.
GARIN Jean-Paul Parasitologie.	REBOUILLAT Chirurgie générale.
PINET Electro-radiologie.	ROMAGNY Pédiatrie.
ODDOUX Lucien Botanique et cryptogamie.	DELAHAYE J.P. Médecine générale.
DE SOLLIERS Chimie analytique.	DELEUZE R. Anesthésiologie.
TOLOT François Médecine du travail.	GIRAUD M. Electrorad. diagn. et thérapeut.
DESPIERRES C. Médecine générale.	MICHEL Anesthésiologie.
GUYOTAT Jean Neuro-psychiatrie.	FRANÇOIS René Pédiatrie et puériculture.
DESCÔTES J. Chirurgie générale.	MICHOULIER Chirurgie générale.
JOUVET Pathologie expérimentale.	COLOMB Daniel Dermatologie.
PEYRIN Physique biologique.	LAMBERT Médecine générale.
TOMMASI Anatomie pathologique.	FRIES Médecine générale.
BUFFARD Electro-radiologie.	GILLY Pédiatrie.
LEFEUNE Médecine génér. et thérapeutique	

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

DUROUX Emile Anatomie.	MALLEIN René Chimie analytique.
BRETTE René Thérapeutique.	RIFFAT Georges. Hygiène.
BOUCHET Alain Anatomie.	FAUCON Biologie méd. et pharmacodynam.
FAVRE-GILLY J. Hématologie.	FLANDROIS Physiologie.
GROD Histologie et embryologie.	VIALIER-RAYNARD Bactériologie.
GRAS Jean Chimie biologique.	

AGRÉGÉS EN EXERCICE

BURTHIAULT R. Obstétrique.	ALLÈGRE G. Neuro-chirurgie.
GHENOUX Marcel Oto-rhino-laryngologie.	CHASSARD J.-L. Electro-radiologie.
GUILLEMIN G. Chirurgie générale.	FAYSSE Robert Orthopédie.
J. de BEAUJEU Chirurgie générale.	GAILLARD Jean Oto-rhino-laryngologie.
MARION Pierre Chirurgie générale.	GARDE A. Médecine générale.
PLAUCHU Marcel Médecine générale.	HUGONNIER R. Ophtalmologie.
PONT Maurice Médecine générale.	KALB J.-Claude Pneumo-phthisiologie.
SAUTOT Jean Chirurgie générale.	LARBRE François Médecine générale.
TRAEGER Jules Médecine générale.	MARET Gilbert Chirurgie générale.
VIGNON G. Médecine générale.	MORNEIX René Médecine générale.
BONAMOUR G. Ophtalmologie.	NORMAND Jean Médecine générale.
COLIN Marcel Médecine légale.	PERRIN André Médecine générale.
DE MOURGUES G. Chirurgie générale.	BETHENOD Pédiatrie et puériculture.
DEVIC Michel Médecine générale.	DUMAS P. Stomatologie.
DUMONT Martial Obstétrique.	GARMIER Obstétrique.
DURAND Louis Urologie.	NOEL Gilbert Médecine générale.
FRANCILLON J. Chirurgie générale.	ROBERT Médecine générale.
SAUBIER Eugène Chirurgie générale.	SCHNEPP Orthopédie.
SCHOTT Bernard Neuro-psychiatrie.	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HERMANN, Président ; J.-F. CIER, CHATONNET, TANCHE, assesseurs

A MES PARENTS

Leur vie, toute de travail, de droiture et de bonté, est pour moi un exemple. Je leur dédie ces pages en faible témoignage de mon affection et de mon infinie reconnaissance.

A MA FEMME



AVANT-PROPOS

Avant de terminer nos études médicales, nous tenons à rendre hommage à ceux qui, par leur enseignement et leurs conseils quotidiens, nous ont formé dans la voie que nous avons choisie et que leur compétence nous a fait aimer.

MONSIEUR LE DOYEN H. HERMANN nous a accueilli, avec sa bienveillance habituelle, à l'Institut de Physiologie. Notre jeune âge nous a empêché de faire partie, de façon plus directe, de son Ecole et de côtoyer plus souvent un tel Maître ; nous le regrettons. Nous sommes très heureux de dire toute l'admiration que nous lui portons et le prions de bien vouloir trouver ici l'assurance de notre respectueux dévouement.

MONSIEUR LE DOYEN J.- F. CIER a, par son brillant enseignement, contribué au développement de notre vocation naissante. Ses idées claires et précises, l'exemple de son habileté d'expérimentateur nous sont précieux dans notre tâche d'enseignant. Qu'il veuille bien accepter le témoignage de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CHATONNET nous a donné, pendant cinq années passées dans son laboratoire, dans une intimité aussi agréable qu'accessible, le magnifique exemple d'une vie toute entière consacrée à la recherche. Il est pour nous le modèle de l'homme de science. En souhaitant travailler longtemps encore à ses côtés et mériter la confiance qu'il a mise en nous, nous l'assurons de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. TANCHE a été l'artisan de notre formation expérimentale. Avec sa patience et son inlassable bienveillance, il a été pour nous le guide le plus sûr. L'amitié qu'il nous a si souvent témoignée nous autorise à le considérer comme un aîné dont nous regretterons l'éloignement et auquel nous restons profondément dévoué.

Qu'ils acceptent aujourd'hui d'être nos juges est une marque de plus de la sollicitude qu'ils ont témoignée à notre égard et un titre de plus à notre reconnaissance.

Nous nous faisons une joie de remercier ici, MONSIEUR LE DOCTEUR J. VIAL pour ses conseils et le profit que nous avons tiré de sa longue expérience de chimiste et de physiologiste. Sa cordialité marquera toujours le souvenir des longs après-midi consacrés aux dosages d'acide lactique.

Ce travail est celui de toute une équipe. Que nos camarades du Laboratoire de Physiologie trouvent ici le témoignage de notre amicale gratitude : MESSIEURS LES DOCTEURS GUIEU, CABANAC, SO SATTA ET LEVY, MESSIEURS MINAIRE, VETTES, BITTEL, RONSIN, LAMBERT, ZEGAYA, JEDDI ET MOTTAZ.

Nous associons le personnel du laboratoire à ces marques de gratitude.

NOUS ASSURONS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE LYON
DE NOTRE RESPECTUEUSE CONSIDÉRATION

INTRODUCTION

Lorsque l'on envisage les moyens que possède l'homéotherme pour maintenir sa température constante en face de l'agression du froid, on est amené à séparer les moyens purement physiques des réactions de combustion. Parmi ces dernières, ISENSCHMID (1926) distingue l'activité musculaire de frisson de tous les autres processus thermogénétiques que l'on englobe sous le terme de « régulation chimique au sens restreint ». Bien qu'à cette époque l'on ait donné une importance capitale à cette dernière, il faut admettre actuellement le rôle prépondérant du frisson thermique, responsable pour la plus grande part de l'augmentation des combustions observées au cours de l'exposition au froid, du moins chez les mammifères de grande taille (HEMINGWAY et HATHAWAY, 1941 ; CHATONNET, 1951 et 1959 ; HAMMEL et HARDY, 1957). Cette conception est valable en ce qui concerne la lutte immédiate contre le froid, les phénomènes d'adaptation relevant très certainement d'un mécanisme tout différent, d'obédience avant tout hormonale (HSIEH et CARLSON, 1957).

Certes, parmi les tentatives de recherche de facteurs hormonaux intervenant dans la régulation chimique, les essais pratiqués avec l'adrénaline ont abouti à démontrer son action calorigénique, phénomène d'autant plus digne d'intérêt qu'il est démontré que l'adrénaline est sécrétée dans les conditions de froid (HARTMAN et coll., 1923, a et b ; CANNON et QUERIDO, 1924 ; MORIN et coll., 1942 ; HERMANN et coll., 1949 ; LEDUC, 1961). L'adrénaline, ou du moins la noradrénaline, semble d'ailleurs être un facteur important de l'adaptation (HSIEH et CARLSON), puisque le taux de cette hormone dans la médullo-surrénale y est plus important que dans les conditions normales. Les premiers, BOOTHBY et SANDIFORD ont démontré l'action

calorigénique de l'adrénaline, augmentation des combustions après injection de l'hormone, phénomène qu'ils désignent encore sous le nom d'action dynamique spécifique de l'adrénaline, retrouvant ainsi les résultats de BELAWENEZ (1903) et LA FRANCA (1909) ; cet effet thermogène est devenu classique avec les travaux de VON EULER et LILJESTRAND (1927), BUNNEL et GRIFFITH (1943), SCHAEFFER et THIBAUT (1945). Cependant, l'action thermogénétique de l'adrénaline est assez faible face à la calorification effectivement déployée par les animaux lors de la lutte contre le froid et LUNDHOLM (1949) ne lui reconnaît, par comparaison à la thermogénèse totale, qu'un rôle minime, le rôle protecteur de l'adrénaline contre la déperdition de chaleur étant le plus important. D'autre part, des essais *in vitro* pour démontrer cette action calorigénique, bien que très nombreux, aboutissent à des résultats incertains et contradictoires (GRIFFITH, 1951 ; KAYSER, 1957). Il faut noter que toutes les expériences, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, tendant à mettre en évidence cette action calorigénique sont réalisées dans des conditions où une intervention de l'hormone est normalement exclue, *in vivo* à la neutralité thermique, *in vitro* en l'absence de toute activité et à un niveau d'échange basal. Lorsque, par contre, on recherche cet effet thermogénétique dans les conditions où une sécrétion d'adrénaline doit normalement survenir, lors de l'exposition au froid et en présence de l'activité de frisson, cette dernière étant sollicitée de façon maximum par des épreuves de froid assez intenses, l'extrachaleur adrénalinique est beaucoup plus importante qu'à la neutralité thermique et représente une part appréciable de la thermogénèse de réchauffement (CHATONNET, TANCHE et GUIEU, 1961).

A quoi peut-on rattacher ce surcroît d'action thermogène lié à la présence de l'activité de frisson ? Parmi les nombreux effets de l'hormone médullosurrénale, on peut envisager essentiellement quatre mécanismes pour expliquer l'accroissement de thermogénèse constaté : mécanisme central, action sur l'effecteur, action circulatoire et action métabolique.

ACTION CENTRALE.

L'adrénaline peut agir sur le système de commande en y exerçant une action dynamogénique (DELL, 1954). En effet, dans les conditions où le renforcement de la thermogénèse de froid est observée sous l'effet de l'adrénaline, on constate effectivement un renforcement de l'activité de frisson sur l'EMG et sur l'enregistrement de l'activité mécanique (GUIEU, 1961). Cependant, cette thermogénèse accrue ne peut dépendre uniquement de ce renforcement : on conçoit mal qu'une action centrale de ce genre n'ait pas lieu aux conditions de la neutralité thermique et, d'autre part, lors du froid, les centres nerveux sont déjà sollicités au maximum par les actions centrales et réflexes de ce stimulus. Enfin, même si une part de la thermogénèse supplémentaire doit être attribuée à la production d'un « frisson supplémentaire », il n'est pas interdit de penser que ce frisson dépend de conditions d'irrigation plus favorables ou encore de fournitures de matériaux plus aisées, plutôt que d'une action nerveuse centrale qui a tout lieu de se manifester aussi bien au chaud qu'au froid.

ACTION SUR L'EFFECTEUR.

De même on peut envisager l'action de l'adrénaline au niveau du muscle lui-même, où l'on sait qu'elle potentialise la secousse, pour expliquer cette extrachaleur adrénalinique observée lors des conditions d'activité. Connue depuis 1895, à la suite des travaux d'OLIVER et SCHAEFFER, cette facilitation de la contraction clonique par l'adrénaline, en durée et en intensité, a été retrouvée depuis par de nombreux chercheurs (GRUBER, 1917; BROWN et coll., 1948; GOFFART, 1952; ELLIS et coll., 1955...). Non seulement le mécanisme de cet effet reste discuté, mais aussi sa localisation exacte. Pour BÜLBRING et BURN (1940), l'action renforçatrice de l'adrénaline s'observerait plus facilement lors de l'excitation du nerf que du muscle. Ils rejoignent ainsi les idées d'ORBELI (1923), dont les travaux sur l'action de l'adrénaline sur le muscle fatigué sont demeurés classiques. Néanmoins, BÜLBRING et BURN obtiennent un renforcement de la contraction du muscle

curarisé excité directement et admettent ainsi une action au niveau de l'effecteur lui-même en plus de l'action sur la jonction neuromusculaire. L'action anticurare de l'adrénaline fut d'ailleurs décrite dès 1936 (WILSON et WRIGHT). GRUBER avait déjà émis l'hypothèse d'une action stimulante sur le muscle lui-même, hypothèse reprise depuis par FURCHGOTT (1955), MORSA et GOFFART (1957), VARGA et coll. (1957). Mais ce phénomène de potentialisation de la secousse se retrouve beaucoup plus fréquemment au niveau du muscle fatigué et il est alors possible d'envisager cette action défatigante de l'adrénaline ou du système sympathique par une amélioration des conditions circulatoires responsables d'un apport accru en oxygène ou en matériaux énergétiques.

MÉCANISME CIRCULATOIRE.

La fatigue est, en effet, entre autres modifications, caractérisée par une accumulation de lactates à l'intérieur du muscle et l'on peut supposer que la vasodilatation d'origine adrénalinique va faciliter le balayage de ce métabolite en l'entraînant vers les tissus susceptibles de le brûler ou de resynthétiser du glycogène. Nous nous sommes placé dans des conditions de frisson et donc d'activité musculaire et l'on sait que l'adrénaline entraîne une vasodilatation au niveau du muscle qui travaille (MERTENS et coll., 1936). L'augmentation du débit sanguin à l'intérieur du muscle en activité pourrait donc être responsable d'une augmentation de l'apport et par suite de la consommation d'oxygène observée. Cette action vasculaire pourrait être très importante du point de vue de la régulation chimique de la température, pour autant que celle-ci relève du frisson.

ACTION MÉTABOLIQUE.

On dispose de nombreuses autres interprétations pour expliquer le rôle de l'adrénaline. Il est possible, comme il a été admis pendant longtemps, qu'elle déclenche des processus complémentaires, qu'elle réalise des processus de découplément oxydation-phosphorylation diminuant le rendement

énergétique pour une production de chaleur accrue ; un tel mécanisme expliquerait mieux que le précédent le fait que l'adrénaline manifeste une action thermogène de façon plus marquée en présence d'une activité qu'à la neutralité thermique.

Enfin, l'action de l'adrénaline pour mobiliser les matériaux énergétiques peut être invoquée : elle intervient, en effet, aussi bien dans la mobilisation des glucides que des lipides. Cependant, un effet favorable ne peut être imaginé que si l'on admet que les combustions de l'activité de lutte contre le froid, et en particulier de frisson, trouvent une limitation dans l'approvisionnement énergétique, tout au moins lorsque cette activité est maxima. En ce cas, l'adrénaline aurait un simple rôle adjuvant dans ce processus d'apport énergétique. La conception actuelle d'un cycle terminal d'oxydation, indépendant de la nature des matériaux utilisés, diminue l'intérêt des tentatives pour attribuer à l'adrénaline un effet de stimulation spécifique vis-à-vis des combustions de tel ou tel matériau. L'hypothèse d'une combustion préférentielle des lipides au froid, basée sur la baisse du QR, envisagée par KAYSER (1937), PAGE et CHENIER (1953), ne pourrait relever, dans cette optique que d'une mobilisation plus sélective. D'ailleurs DEPOCAS et MASIRONI (1960), ont montré que la proportion d'utilisation, entre les différents matériaux énergétiques ne changeait pas dans des conditions aussi opposées que la lutte contre le froid et le repos. En tout cas, si une différence existe dans la nature des matériaux oxydés, cette différence résulte certainement plus d'une mobilisation différente que d'une combustion indépendante.

En ce qui concerne les lipides, de nombreuses observations témoignent d'une intervention de l'adrénaline et du système sympathique dans la mobilisation de ces matériaux (CLÉMENT et SCHAEFFER, 1947 ; GORDON et CHERKES, 1958). Le test le plus couramment utilisé est le dosage des acides gras non estérifiés : ces produits, bien qu'en concentration faible, subissent un renouvellement rapide et peuvent ainsi être les agents d'un déplacement important de matériaux lipidiques. Cependant, le manque de sécurité de leur dosage diminue

l'importance des résultats. Il est possible que, en ce qui concerne la mobilisation, l'adrénaline ait bien un rôle important sur le métabolisme lipidique.

Nous avons surtout considéré les possibilités de mobilisation au niveau du métabolisme glucidique en raison des facilités qu'offre l'étude de ce métabolisme et, en particulier, du témoin précieux du décalage entre oxydations et mobilisation que constitue l'acide lactique dont le dosage offre plus de garanties.

Sans minimiser *a priori* la possibilité d'une interprétation de cette thermogénèse supplémentaire par une action de l'adrénaline sur les lipides, ni écarter de façon absolue la possibilité d'un renforcement de la contraction du frisson par mécanisme nerveux central, nous n'envisagerons, dans cette étude, le rôle de l'adrénaline dans la thermogénèse d'activité, que sous l'angle du métabolisme glucidique.

RAPPEL DES DONNÉES SUR L'ACTION HYPERLACTACIDÉMIANTE DE L'ADRÉNALINE

L'effet le plus manifeste de l'adrénaline est la glycogénolyse au niveau du muscle. On a tenté de rattacher les effets connus de l'adrénaline, non seulement les actions métaboliques mais aussi les actions sur le muscle lisse, sur le système nerveux, les actions vasculaires à cette glycogénolyse ou aux divers métabolites résultant de cette glycogénolyse : acide lactique (LUNDHOLM, 1949), hexosemonophosphates (ELLIS, 1955), ou même CO_2 (LUNDHOLM et MOHME-LUNDHOLM, 1960). Voyons cette action glycogénolytique, donc hyperlactacidémiante, et les mécanismes que l'on invoque pour l'expliquer.

L'action de l'adrénaline sur le métabolisme glucidique, connue depuis le début du siècle, se traduit par une augmentation de la glycémie (BLUM, 1901) aux dépens du glycogène hépatique et une augmentation de la lactacidémie aux dépens du glycogène musculaire. Parfaitement établi, cet effet de l'adrénaline est reconnu de tous, beaucoup plus que son action sur le métabolisme lipidique.

Découverte par TOLSTOÏ et coll. (1924) (cité par CORI et CORI, 1929) chez l'homme, l'action hyperlactacidémiante de l'adrénaline a été retrouvée depuis par de nombreux auteurs pour devenir à l'heure actuelle un des effets classiques de l'hormone médullosurrénale (CORI, 1925). COLLAZO et MORELLI (1926) montrent sur le chien à jeun, une très nette augmentation de l'acide lactique sanguin jusqu'à deux heures après l'injection sous-cutanée d'adrénaline (1 mg/5 kg de poids). Chez l'homme, BRAHDY et BREHME (1928), constatent une élévation de la lactacidémie après injection d'adrénaline, alors que l'administration d'ergotamine entraîne une chute du taux de ce métabolite.

Un an plus tard, SAHYUN et LUCK (1929) constatent sur le lapin à jeun que l'adrénaline, injectée par voie sous-cutanée à la dose de 1 mg, contribue à abaisser le glycogène hépatique et musculaire en même temps qu'elle élève la glycémie. Ce résultat est retrouvé par CORI et CORI (1929). Ces auteurs observent une élévation de la lactacidémie, aux dépens du glycogène musculaire avec des doses de 0,2 à 0,6 mg/kg injectés par voie intrapéritonéale chez le lapin. Le maximum d'action de l'hormone se situe, dans leurs expérimentations une heure après l'injection. Au cours de ce travail, ils montrent d'ailleurs que l'hormone est capable de provoquer une sortie d'acide lactique d'un territoire musculaire déterminé (train postérieur). Ces résultats sont devenus, dès lors, classiques, et l'on peut attribuer l'hyperlactacidémie adrénalinique à la glycogénolyse musculaire (CORI,

CORI et BUCHWALD, 1930). Cette dégradation a été d'ailleurs retrouvée *in vitro* sur le muscle de grenouille (CORI et CORI, 1936), l'hyperlactacidémie qui résulte de l'administration d'adrénaline n'apparaissant plus si le muscle a été au préalable empoisonné à l'iodoacétate. C'est alors une élévation des hexosemonophosphates que l'on observe.

POUR BLANCHARD (1937), l'effet hyperlactacidémiant d'une dose de 3 $\mu\text{g/kg}$ d'adrénaline est retrouvé chez le cheval et elle détermine une élévation moyenne de l'acide lactique sanguin de 61,24 % avec retour à la normale à la quatrième heure après l'injection.

GRIFFITH et coll. (1938), mettant en doute l'origine musculaire de cette hyperlactacidémie qu'ils n'observent qu'exceptionnellement chez l'animal éviscéré, constatent néanmoins (1947) une sortie de ce métabolite d'une patte postérieure de chat avec des doses d'adrénaline assez faibles pour entraîner une augmentation du débit sanguin à l'intérieur du membre (0,0005 à 0,001 mg/kg/mn). Ces auteurs estiment que cette pléthore de lactates n'est pas responsable de l'augmentation de la consommation d'oxygène que l'adrénaline entraîne sur l'animal entier.

LUNDHOLM (1949), relie ces deux phénomènes et admet que l'augmentation de la calorification d'origine adrénalinique correspond à la combustion dans le foie de l'acide lactique produit sous l'effet de l'hormone médullosurrénale. Cet auteur constate, en effet, une élévation de la consommation d'oxygène chez le lapin au repos, que ce soit au cours de perfusions d'adrénaline aux doses de 0,5-2 $\mu\text{g/kg/mn}$, ou que ce soit au cours de perfusions de 1 (+) lactate de sodium et ceci avec la même latence dans les résultats. L'adrénaline n'augmenterait donc les combustions que dans la mesure où elle impose à l'organisme un surcroît de lactates.

Plus récemment encore, l'action hyperlactacidémiante de l'adrénaline a été signalée, en particulier par DICKMAN et coll. (1958), qui décrivent une sortie d'acide lactique dans le sang par les muscles après administration d'adrénaline, par UVNAS (1960), pour lequel une excitation du système sympathique entraîne une production de lactates par le membre postérieur du chat. DE LA LANDE et coll. observent une augmentation de la lactacidémie de 36 à 173 % après perfusion I.V. d'adrénaline chez l'homme, en même temps qu'une augmentation de débit. Ces auteurs tentent d'ailleurs de relier ces deux effets, le métabolite produit étant responsable de l'augmentation du débit.

Chez l'homme, également, ALWOOD et COBBOLD (1961) retrouvent la sortie d'acide lactique d'un territoire musculaire (avant-bras) après perfusion I.A. d'adrénaline à la dose de 2 $\mu\text{g/mn}$.

L'adrénaline agit en lysant le glycogène musculaire pour former de l'acide lactique. Pour BLOOM et coll. (1951), ce serait la portion « acide extractible » de ce glycogène qui serait attaquée par l'adrénaline, cette

fraction glycogénique représentant 55 % du glycogène total du muscle au repos de rats normaux.

BEARN et coll. (1951) ont d'autre part constaté que cette glycogénolyse adrénalinique était plus importante à la périphérie, donc dans les territoires musculaires, pour former de l'acide lactique, que dans les territoires splanchniques, en particulier au niveau du foie, où c'est le glucose qui apparaît. Cette augmentation de la lactacidémie à la périphérie se ferait, selon BELL et STEAD (1952), après cinq minutes de perfusion de l'hormone ($5 \mu\text{g}/\text{mn}$ chez l'homme) et serait, pour BARCROFT et COBBOLD (1956), chez l'homme également, assez importante pour que le taux d'acide lactique passe du simple au double en une demi-heure de perfusion à la dose de $10 \mu\text{g}$ environ et revenir à la normale en vingt à quarante-cinq minutes. Pour des doses modérées ($0.4 \text{ mg}/\text{kg}$ chez le rat), la glycogénolyse musculaire apparaît dès la quinzième minute après l'injection sous-cutanée et dure deux heures (SOKAL et SARCIONE, 1959). Selon ces auteurs, il n'y aurait pas proportionnalité entre la dose injectée et le taux de la glycogénolyse, puisque des doses élevées n'augmentent pas plus ce taux que les doses modérées mais uniquement la durée de l'effet ; comme BEARN et coll., ils constatent que le foie serait moins sensible que le muscle à cette action de l'adrénaline et ceci dans la proportion de 5 à 10 fois environ.

L'acide lactique d'origine musculaire ainsi formé par l'adrénaline est reconverti en glycogène au niveau du foie ainsi que l'ont montré HILL (1931), MEYERHOF (1930), CORI et coll., DRURY et WICK (1958)... Cette transformation se fait dans des proportions d'ailleurs controversées puisque MARGARIA et coll. (1933) n'admettent un coefficient de combustion que de $1/10$, alors que ce taux est classiquement de $1/5$ à la suite des travaux de HILL et de MEYERHOF. Pour ALPERT et ROOT (1954), le rapport entre le lactate disparu et le lactate brûlé, serait de 4 à 6 en moyenne mais pourrait varier de 1 à 7,5 chez le chien.

Les travaux de CAHN et HOUGET (1933) et de DRURY et WICK ont montré que très peu de lactate serait reconverti en glycogène au niveau du foie, la plus grande partie de ce métabolite étant brûlée dans les tissus. La lactacidémie ne représente, en effet, qu'une partie de tout l'acide lactique formé, une part étant brûlée directement dans le muscle qui l'a produit (SACKS et SACKS, 1937).

Mais l'hyperlactacidémie adrénalinique n'est pas totalement due à une action sur la glycogénolyse anaérobie. En effet, selon HUCKABEE (1958), il y aurait en outre, production d'un « excess lactate » représentant le surcroît d'augmentation des lactates par rapport à celle des pyruvates. GREENE (1961) pense que ce lactate en excès serait dû à une altération du rapport $\frac{\text{DPNH}_2}{\text{DPN}}$, reflétant, ainsi, une action de l'adrénaline sur le métabolisme aérobie, et en particulier sur les relations entre lactates et pyruvates.

Quoi qu'il en soit, l'adrénaline agit au niveau du muscle et principalement en favorisant la glycogénolyse anaérobie. En fait, l'adrénaline ne fait qu'activer cette glycogénolyse qui existe, certes, déjà en l'absence de l'hormone, l'utilisation terminale de matériaux glucidiques, activant par elle-même cette glycogénolyse par simple action en retour.

SUTHERLAND et CORI (1951) ont montré que, parallèlement à l'action hyperlactacidémiante de l'adrénaline, on constate, sur des coupes de foie, une élévation du taux de glucose-1-phosphate et par conséquent une augmentation d'activité de la phosphorylase. Ces auteurs pensent, d'ailleurs, que les agents glycogénolytiques, et en particulier l'adrénaline, augmentent la concentration de phosphorylase active « a » *in vitro* et *in vivo*. Cette teneur en phosphorylase « a » serait pourtant réduite par d'autres substances glycogénolytiques telles que le dinitrophénol et la caféine, lorsqu'elle est élevée alors qu'elle ne subirait aucune variation aux concentrations basses (CORI et ILLINGWORTH, 1956). Alors qu'une injection d'adrénaline de 0,2 à 0,5 $\mu\text{g}/100 \text{ g I. V.}$ augmente considérablement le taux de phosphorylase « a » du muscle (qui au repos représenterait 30 à 40 % seulement de toute la quantité de l'enzyme), la noradrénaline n'entraîne une augmentation identique qu'aux doses de 0,5 mg intrapéritonéal.

Cette élévation de l'activité phosphorylasique du muscle a été retrouvée par d'autres auteurs, en particulier KERPPOLA, qui montre d'ailleurs que cette activation est capable de combler l'effet inhibiteur qu'ont les hormones corticosurrénales sur la phosphorylase.

CORI et ILLINGWORTH constatent également que la concentration de phosphorylase « a » active dans des muscles de grenouille en incubation dans une solution contenant de l'adrénaline, en phase aérobie ou anaérobie, augmente aux dépens de la phosphorylase inactive « b ». En fait, il semble que l'adrénaline favorise la formation d'un composé cyclique, l'adénosine -3'-5'-phosphate ou 3-5 AMP, responsable lui-même de la transformation de la phosphorylase « b » en phosphorylase « a » (CORI, 1940 ; SUTHERLAND et RALL, 1960). L'adrénaline permettrait la transformation de l'ATP en 3-5 AMP par l'intermédiaire d'une cyclase et ce composé favoriserait la kinase responsable de l'activation de la phosphorylase.

VARGA et coll. (1957) ont montré que, parallèlement à l'activation de la phosphorylase par administration I.V. d'adrénaline chez le lapin, on obtenait une augmentation de la tension du muscle curarisé excité. Ces auteurs suggèrent une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes. Il y aurait peut-être là une explication à l'effet défatigant de l'adrénaline puisque l'on sait que la fatigue est caractérisée, entre autres, par une baisse de l'activité phosphorylasique du muscle (VARGA).

ELLIS et coll. (1955) relie d'ailleurs l'effet inotrope de l'adrénaline à son action sur le métabolisme hydrocarboné, mais ceci uniquement dans la mesure où l'hormone augmente le taux des hexosemonophosphates, dont le rôle serait capital dans le contrôle de la contractilité musculaire. Cet effet potentialisateur de l'adrénaline se fait encore sentir sur le muscle empoisonné à l'iodo acétate à des concentrations qui inhibent le métabolisme anaérobie (ELLIS, 1959). Cet auteur (1955), examinant les propriétés de diverses amines sympathicomimétiques voisines sur la contractilité musculaire, trouve un parallélisme exact entre les effets sur la contraction et ceux sur la glycogénolyse musculaire, en fonction de la substance utilisée. Le métabolite responsable de l'effet mécanique ne pourrait être que l'hexosemonophosphate, comme il résulte des essais d'intoxication à l'iodoacétate. D'autre part, ce métabolite exercerait une action pharmacodynamique directe et n'agirait pas comme source d'énergie. Cependant, ELLIS limite ses investigations à des activités mécaniques et n'envisage pas le cas de l'effet de l'hormone sur la consommation d'oxygène de l'organisme entier.

Les conditions d'expérimentation dans lesquelles nous nous sommes placé pour tenter d'étudier l'augmentation de la calorification du chien lors de l'exposition au froid, par l'adrénaline, et la potentialisation concomitante de l'activité de frisson (GUIEU), se rapprochent plus de celles de LUNDHOLM et MOHME-LUNDHOLM (1960). Ces auteurs établissent un véritable parallélisme entre les effets biochimiques de l'hormone médullosurrénale et ses effets pharmacologiques. Selon eux, l'augmentation du taux des hexosemonophosphates serait responsable de l'effet sur la contraction du muscle squelettique, alors que l'extrachaleur adrénalinique proviendrait de la combustion de l'acide lactique dans le foie. Cet acide lactique serait, par ailleurs, au niveau du muscle, l'agent responsable de la vasodilatation, par la production de gaz carbonique qu'il entraîne.

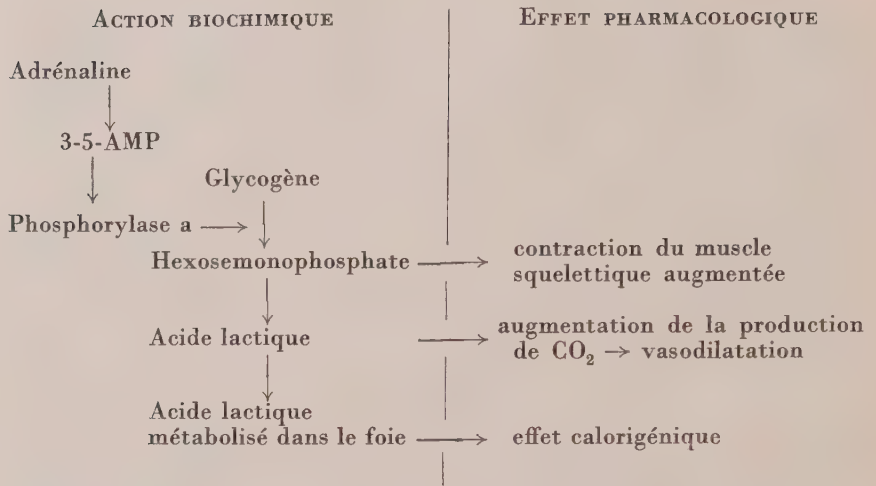


Schéma d'après LUNDHOLM et MOHME-LUNDHOLM (1960).

Sans prétendre examiner le mécanisme d'action de l'adrénaline à propos de chacun de ces phénomènes, le problème étant celui de la thermogénèse de réchauffement et de l'augmentation de la consommation d'oxygène, nous considérons que la question reste posée.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

L'hyperlactacidémie adrénalinique, qui reflète le décalage entre la glycogénolyse et les oxydations, a-t-elle une signification fonctionnelle ? Son utilité n'apparaît pas évidente, dans la mesure où elle est décrite dans les conditions de neutralité thermique. Elle aboutit alors, selon les données classiques, à un transfert de glycogène du muscle vers le foie. Or, l'adrénaline est sécrétée dans les conditions de lutte contre le froid. Peut-être le remaniement observé dans les conditions de chaud correspond-il à des conditions anormales ?

Il y a tout lieu de penser que, lors de l'exposition au froid, cette glycogénolyse existe toujours, dans la mesure où cette agression détermine une adrénalino-sécrétion. De plus, dans ces conditions se trouve le frisson qui implique une consommation de matériaux exigeant, par elle-même, une glycogénolyse. Cette dernière est, *a priori*, indépendante de l'adrénaline.

On peut donc se demander si, au froid, la même action hyperlactacidémisante de l'adrénaline s'observe encore et de la même façon qu'en ambiance chaude. Mais une question préalable se pose : quelle est l'action propre du frisson, en tant qu'activité musculaire sur la lactacidémie ? Et, au cas où le frisson, au moins lorsqu'il est maximum, aboutit à une hyperlactacidémie, comme le fait le travail musculaire intensif, n'y aurait-il pas addition des deux effets : augmentation de la lactacidémie, d'une part par l'activité, d'autre part par l'adrénaline sécrétée ?

Il est donc nécessaire de connaître d'abord les effets propres du froid dans les conditions où une activité de frisson existe et où l'adrénalino-sécrétion est absente.

Nous avons donc étudié, dans un premier temps, l'évolution de la lactacidémie en fonction de la température ambiante, au chaud ou au froid. Du fait de la décharge d'adrénaline observée lors du stress que représente la mise au froid, le pro-

blème du rôle de cette hormone se pose déjà. Nous avons donc fait appel à deux catégories d'animaux, des animaux normaux et des animaux privés de leur sécrétion d'adrénaline.

Une fois acquis le rôle propre du frisson, sans adrénaline, sur la lactacidémie, nous avons cherché à savoir quel était, chez ces animaux à médullosurrénales exclues, l'effet de l'adrénaline sur le taux d'acide lactique sanguin, lors de cette activité de frisson.

Enfin, il nous fallait tenter de localiser cet effet. Si l'action de l'adrénaline sur la thermogénèse de réchauffement est associée à l'action sur la fourniture énergétique du muscle qui frissonne et, plus particulièrement au métabolisme glucidique à l'intérieur de ce muscle, il doit être possible de comparer les effets de cette amine dans un territoire musculaire précis, dans les deux conditions de température ambiante.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE GÉNÉRALE D'EXPÉRIMENTATION

Pour notre expérimentation, nous nous sommes adressé au chien, animal auquel nous sommes habitué au laboratoire et d'assez grande taille pour faciliter les diverses ponctions, prises de sang et injections que nécessitait ce travail. Le chien présente, en outre, l'intérêt d'être un homéotherme dont les mécanismes de thermorégulation, lors de la lutte immédiate contre le froid, sont des mieux connus.

L'activité de frisson est déclenchée par mise au froid de l'animal que l'on entoure de vessies de glace et qui est placé à proximité de ventilateurs, ou que l'on introduit dans un caisson frigorifique dont la température peut descendre jusqu'à — 35° C. Afin de ne pas perturber nos résultats des dosages d'acide lactique d'une part, et de ne pas inhiber le frisson d'autre part, l'animal n'est jamais anesthésié, mais en état d'éveil constant. Nous avons donc fait appel à des animaux habitués à l'expérimentation, en particulier à la contention sur gouttière de Cl. BERNARD. Dans ces conditions, un frisson intense apparaît au bout de 10 à 15 minutes environ d'exposition au froid, frisson thermique avec ses bouffées inspiratoires caractéristiques.

Le réchauffement de l'animal se fait en remplaçant les vessies de glace par des couvertures ou enceintes chauffantes et l'on peut ainsi rapidement passer de l'état de frisson à l'état de neutralité thermique et inversement. Dans tous les cas, nous avons pris la précaution de ne pas dépasser cette neutralité thermique vers la zone de lutte contre le chaud, la polypnée thermique qui en résulterait étant susceptible de modifier la lactacidémie. (litt. in DEJOURS, 1960).

L'animal étant couché sur le dos, l'expérimentateur a la possibilité de prélever des échantillons de sang au niveau de l'artère fémorale, à des intervalles réguliers. Les causes de modification de la lactacidémie par des mouvements volontaires sont réduites au minimum, l'animal restant calme tout au long de l'expérience. Dans certains cas de frisson très intense, l'activité musculaire gêne l'expérimentateur lors de la ponction artérielle. Une technique simple d'anse carotidienne à la peau permet de pallier cet inconvénient. Cette technique, mise au point par VAN LEERSUM (1911) et utilisée au laboratoire pour d'autres expériences, consiste à réaliser un pont de peau, par opération aseptique préalable, englobant la carotide primitive sur une longueur de 2-4 cm environ. On peut ainsi, en ponctionnant cette artère dans son manchon cutané, obtenir du sang plus facilement qu'au niveau de l'artère fémorale.

TECHNIQUE DE DOSAGES.

Les dosages d'acide lactique sont faits par la méthode de BARKER et SUMMERSON (1941), méthode colorimétrique classique, sur un échantillon de 1 ml de sang hépariné ; cette méthode est sûre et précise, à la condition d'éviter toute contamination de l'échantillon de sang par l'acide lactique extérieur tel que celui qui est contenu dans la sueur de l'expérimentateur qui agite le tube. Les risques d'une telle contamination sont d'ailleurs réduits dans cette méthode par rapport aux autres techniques de dosage, par le fait qu'elle nécessite une quantité de sang relativement importante (1 ml). Pour chaque expérience, on pratique un étalonnage à partir d'une solution-mère d'acide lactique, préalablement titrée. Cinq échantillons, de concentration différente, permettent d'établir une courbe d'étalonnage entre 0 et 20 $\mu\text{g/ml}$. Ces courbes sont d'ailleurs superposables d'une expérience à l'autre et ainsi, peut-on être sûr de la bonne marche de cette partie technique qu'est le dosage. Nous avons en outre constaté, au cours des nombreux dosages d'acide lactique pratiqués au laboratoire par la méthode de BARKER et SUM-

MERSON que certains autres impératifs devaient être respectés. Ainsi, l'acide sulfurique employé doit être absolument exempt d'impureté. Par des sondages, faits régulièrement et, ayant pour but de mesurer la densité optique de cet acide, nous avons pu constater qu'au-dessus d'une densité optique limite, nos courbes d'étalonnage ne correspondaient plus à la réalité. Nous avons alors récusé les résultats correspondants et renouvelé l'acide sulfurique servant aux dosages.

D'autre part, un soin très important doit être pris quant au choix du colorant, le parahydroxydiphényl. La préparation de ce dernier est délicate et doit être faite dans un délai de 48 heures maximum avant le dosage. Ce produit cristallise en effet très rapidement et risque ainsi de fausser les résultats. Lors de la préparation du produit, nous avons pu restreindre cette difficulté en chauffant progressivement le récipient destiné à le contenir. Il est ainsi possible d'éviter une cristallisation due, le plus souvent, à des variations brutales de la température (1).

Pour éviter, par ailleurs, toute surcharge du sang à doser, la déprotéinisation par l'acide trichloracétique doit être faite immédiatement après la ponction.

Enfin, nous nous sommes, en outre, aperçu que la propreté de la verrerie doit être rigoureuse. Il s'agit, en effet, d'une méthode colorimétrique et toute poussière sur les parois d'un tube est susceptible de modifier souvent, et de façon importante, la coloration de la solution, surtout les particules organiques pouvant être décomposées par l'acide sulfurique. Pour le lavage de cette verrerie, il est conseillé d'éviter les détergents sulfonés ainsi que l'emploi du mélange sulfochromique. Nous n'avons, nous-même, employé que du savon et un rinçage abondant.

* Des nombreux produits utilisés, nous n'avons obtenu satisfaction qu'avec le parahydroxydiphényl « Eastman-Kodak ».

TECHNIQUE OPÉRATOIRE.

Pour supprimer la sécrétion de catécholamines endogènes, nos animaux subissent une sympathectomie abdominale bilatérale associée à une exclusion des médullosurrénales. Il s'agit de deux temps opératoires effectués à quinze jours d'intervalle :

1^o Enervation et curetage de la médullosurrénale d'un côté.

2^o Ablation de la totalité de la glande de l'autre. Au cours de la première intervention, la sympathectomie est réalisée, obligeant à opérer par voie abdominale. De ce fait, nous nous sommes adressé systématiquement à des animaux femelles, la cicatrisation des plans cutané et musculaire se faisant plus rapidement que chez le mâle qui a tendance à souiller sa plaie lors de la miction.

ENREGISTREMENTS.

Si l'activité musculaire de frisson n'a pas été enregistrée systématiquement, nous en avons néanmoins suivi l'évolution soit par électromyographie ou enregistrement piézoélectrique, soit par appréciation visuelle ou palpatoire. Notre seul but était de vérifier, par l'enregistrement, le début ou la cessation de l'activité lors des passages de l'ambiance chaude à l'ambiance froide et inversement. Lors des enregistrements électromyographiques, le frisson était recueilli par une simple aiguille plantée dans les masses musculaires de la patte postérieure de l'animal.

CHAPITRE II

ÉTUDE STATISTIQUE DES EFFETS DU FROID SUR LA LACTACIDÉMIE. ROLE DE LA SÉCRÉTION MÉDULLOSURRÉNALE DANS CETTE RÉPONSE

Le problème qui nous intéresse ici se situe dans le cadre de la lutte contre le froid. Nous l'avons envisagé sous l'angle de l'action de l'adrénaline, en tant que facteur thermogénétique en association avec le frisson, et plus particulièrement dans les effets de cette hormone sur la lactacidémie et le métabolisme glucidique dans son ensemble.

Que peut-on entendre par lactacidémie normale ?

La lactacidémie représente le témoin d'un stade intermédiaire de dégradation des chaînes glucidiques. Certes, l'intermédiaire véritable est bien l'acide pyruvique.

Etudier les variations de la lactacidémie implique la connaissance du taux normal de celle-ci. C'est pourquoi, avant de soumettre nos animaux aux différents stimuli froids, nous avons essayé de déterminer le taux d'acide lactique sanguin habituel, chez le chien. Bien que sujet à des variations importantes suivant les espèces animales ou chez un même individu, ce paramètre évolue entre des valeurs assez limitées, tout au moins chez l'animal à jeun et dans des conditions de repos et de calme. Certains auteurs estiment, en effet, que chez le même animal, la lactacidémie est bien constante (COLLAZO et MORELLI, 1926).

Il n'est pas nécessaire d'imaginer une régulation autonome de cette valeur pour lui attribuer le titre de constante de l'organisme si son taux est normalement à l'abri d'écarts

importants. Le principal facteur de variation de l'acide lactique sanguin est très certainement représenté, en dehors du travail musculaire épuisant, par la sécrétion d'adrénaline. Ainsi, pour écarter ce facteur, est-il nécessaire d'étudier cette valeur chez l'animal dépourvu de sa sécrétion endogène d'adrénaline.

Puisqu'il s'agit d'une lutte immédiate contre le froid, donc de mécanismes mettant en jeu une activité musculaire de frisson, la question se pose en premier lieu de savoir si ce frisson détermine à lui seul une hyperlactacidémie comme le fait le travail musculaire banal.

La lactacidémie est un paramètre difficilement saisissable et interprétable et les données de la littérature sont très rares en ce qui concerne la production ou le devenir de ce métabolite au cours de la lutte contre le froid.

Les premières notions sur une éventuelle modification du taux d'acide lactique sanguin lors de l'exposition au froid datent de ARAKI (1892) qui constate, sur le lapin enneigé, une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide lactique, avec glycosurie. Ces résultats, retrouvés par VON FÜRTH (1914) et GLASSMER (litt. in SAMARAS) sont partiellement retrouvés par SAMARAS (1939) : augmentation du sucre sanguin avec diminution du glycogène hépatique et musculaire, résultats qui font admettre à SAMARAS une éventuelle hyperlactacidémie avec lactacidurie. Cette interprétation est contraire aux observations de SILVETTE et BRITTON (1932), qui ont constaté une légère chute de la lactacidémie chez des chats, chatons, marmottes et opossums soumis à des températures de 0 à — 5° C alors que chez ces mêmes animaux, le travail musculaire ou de violentes émotions élèvent le taux d'acide lactique sanguin.

En 1943, GROSSE-BROCKOFF et SCHOEDEL constatent, chez le chien qui frissonne, une hyperlactacidémie. Ce résultat est retrouvé par RONZONI (1950) chez le rat. Cet auteur note que plus la température est basse, plus l'hyperlactacidémie est importante, et ceci, aussi bien chez l'animal éveillé que chez l'animal anesthésié. A l'inverse, HART et HEROUX (1954)

ne retrouvent pas d'augmentation de l'acide lactique chez la souris soumise à des froids allant jusqu'à -27°C , malgré une consommation d'oxygène considérable, alors que le travail détermine, à calorification égale, une élévation. LUNDHOLM (1949) ne constate pas non plus de modification de la lactacidémie au froid, chez le lapin. Les résultats obtenus antérieurement au laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Lyon (TANCHE et coll., 1962), sont en accord avec ceux de HART et HEROUX et ceux de LUNDHOLM.

SACKS et coll. (1954), dosant les acides pyruvique et lactique dans le muscle de grenouille au repos et à des températures variables, constatent que les concentrations absolues de ces deux acides sont plus basses dans les muscles d'animaux maintenus à 1 ou 2°C que chez les animaux à 20°C . Mais il s'agit d'un poïkilotherme, donc d'un cas bien particulier, qu'il est difficile d'homologuer aux modifications métaboliques observées chez l'homéotherme.

On voit, sur ces quelques données, que les résultats des différents chercheurs sont très disparates et que bien des controverses peuvent encore être soulevées à ce sujet.

Profitant des animaux normaux dont nous disposions au laboratoire, nous avons tenté de déterminer, par des sondages, le taux habituel de l'acide lactique dans le sang, chez le chien. Une fois ce taux moyen établi, nous avons soumis les animaux à des températures ambiantes froides et de degré variable.

Etant donné les diverses conditions expérimentales dans lesquelles cette sollicitation thermique a été réalisée, il nous paraît nécessaire de définir notre gamme d'agressions. Sont considérées comme froid modéré toutes les températures supérieures ou égales à 0°C , alors que le froid intense correspond aux températures inférieures ou très nettement inférieures à 0°C . Il est impossible de déterminer exactement l'intensité du stimulus du fait de l'emploi de moyens non chiffrables pour augmenter la déperdition calorifique de nos animaux. Nous avons en effet, dans de nombreux cas, mouillé les animaux et, dans tous les cas, ils ont été soumis à l'action de ventilateurs dans le but d'augmenter ainsi les pertes par convection.

Nos résultats sont donc consignés en fonction de ces trois conditions expérimentales : chaud, froid modéré, froid intense et ceci pour les catégories d'animaux étudiées : animaux normaux ou à médullosurrénales inactivées.

RÉSULTATS

L'ensemble de nos résultats porte sur les dosages d'acide lactique réalisés sur 38 chiens au cours de 116 expériences d'exposition de ces animaux à des températures variables. Ces animaux sont normaux ou à médullosurrénales inactivées.

Avant chaque agression par le froid, des ponctions artérielles sont faites sur tous ces animaux placés à la température constante de l'infirmerie (+25° C) et on considère les valeurs de la lactacidémie obtenues dans ces conditions comme des chiffres témoins. Or, nous nous sommes aperçu que cette lactacidémie témoin et plus particulièrement celle des animaux normaux, était très variable d'un animal à l'autre, comme d'un jour à l'autre, voire même entre deux ponctions faites à 10 ou 15 minutes d'intervalle. Et pourtant, afin de stabiliser au maximum ces résultats, nous ne nous sommes adressé qu'à des animaux à jeun depuis 24 heures, ayant pu constater que la lactacidémie était encore plus variable si l'animal était en période postprandiale ou s'il avait seulement ingéré quelques morceaux de sucre la veille.

La disparité des animaux sur lesquels nous avons évalué la lactacidémie témoin et surtout la disparité apparente des résultats nous ont amené à faire appel, afin de nous rendre compte de la valeur exacte de ceux-ci, à la méthode statistique. Nos résultats seront exposés par catégories d'animaux en fonction de l'agression réalisée.

Dans l'emploi de la méthode statistique, il est habituel de comparer les échantillons représentant chaque population en étudiant la différence de leurs moyennes.

La signification de cette différence doit être appréciée non seulement en fonction de l'écart-type ($\sigma = \sqrt{\frac{S_x^2}{n-1}}$) mais aussi à l'aide d'autres tests. En particulier, nous avons fait appel au test t de Student-Fischer, défini par la formule :

$$t = (m_A - m_B) \sqrt{\frac{n_A \cdot n_B \cdot (n_A + n_B - 2)}{(n_A + n_B) \cdot S_{x_A}^2 + S_{x_B}^2}}$$

(L. LISON, 1958.)

Où : m = Moyenne arithmétique des valeurs expérimentales ;

n = Nombre de résultats de l'échantillon ;

S_x^2 = Somme des carrés de la différence entre les résultats et la moyenne arithmétique, ou encore produit de la variance par le degré de liberté de l'échantillon : n—1.

Ce test n'est valable que si certaines conditions sont remplies, en particulier l'égalité des variances des deux populations (LISON). Aussi, afin d'affermir nos résultats, avons-nous été appelé, dans les cas où le test t nous donnait une différence significative entre les deux populations considérées, à utiliser un autre test, le test F de l'analyse des variances ou test de signification, défini comme le rapport de la variation entre les groupes à la variation à l'intérieur des groupes.

Alors que le test t permet la comparaison de deux populations par l'étude de leurs moyennes, le test F permet cette comparaison par l'étude de la variance des échantillons représentant la population.

D'autre part, la construction des histogrammes des échantillons les plus peuplés nous a fourni une première appréciation sur la distribution, le degré d'homogénéité et le degré d'asymétrie. On peut, de plus, situer et comparer les valeurs modales de celles-ci (fig. 1).

Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans les tableaux ci-dessous (tableaux 1 et 2).

	Témoins aux températures de 20 à 26° C.	Froid modéré $\geq 0^{\circ}$ C.	Froid intense $< 0^{\circ}$ C.
Animaux normaux	23,64 mg $\pm$ 9,81 (170)		22,70 mg $\pm$ 9,60 (28)
Animaux à mé- dulosurrénales exclues	16,90 mg $\pm$ 8,40 (138)	16,40 mg $\pm$ 6,90 (57)	15,30 mg $\pm$ 5,80 (16)

TABLEAU 1. - Les taux d'acide lactique sont exprimés en mg p. 100 $\pm$ l'écart type σ . Entre parenthèses est indiqué le nombre de chiffres expérimentaux.

COMPARAISON ENTRE LES VALEURS DE CHAUD ET DE FROID QUELS QUE SOIENT LES ANIMAUX.

Qu'il s'agisse des animaux intacts ou de ceux dont on a supprimé la sécrétion endogène de catécholamines, il n'est pas possible d'établir une différence entre les échantillons de chaud et de froid et ceci que le froid soit intense (0° C à -20° C et plus) ou modéré ($\geq 0^{\circ}$ C). Cependant, chez les animaux intacts, nous n'avons pas de résultat des variations de la lactacidémie lors d'exposition à des froids modérés. En effet, estimant que les froids les plus intenses donneraient les résultats les plus caractéristiques, nous n'avons jamais pensé à échelonner l'agression froide.

Il semble donc que le froid soit incapable, à lui seul, de faire varier la lactacidémie. Or, nos expériences réalisées au froid, dans chacune des catégories d'animaux, entraînaient l'apparition d'une activité musculaire de frisson. En comparant cette activité au travail musculaire, on pouvait s'attendre à voir s'élever la lactacidémie lors de l'exposition au froid. Il n'en est rien.

TABLEAU 2

Conditions expérimentales	Éléments de comparaison	Différence entre les moyennes arithmétiques des deux séries	t	F	p	Appréciation de cette différence
Animaux normaux	Chaud et froid intense	0,94	0,48		> 0,1	Non significative
Animaux médullo-surrénalectomisés	Chaud et froid modéré	0,50	0,73		> 0,1	Non significative
Animaux médullo-surrénalectomisés	Chaud et froid intense	1,60	0,39		> 0,1	Non significative
Animaux médullo-surrénalectomisés	Froid modéré et froid intense	1,10	0,57		> 0,1	Non significative
Animaux au chaud	Normaux et M-surrénalectomisés	6,74	6,33	39,71 Seuil de signif. : $F_{0,01} = 6,70$	< 0,01	Hautement significative
Animaux au froid intense	Normaux et M-surrénalectomisés	7,40	2,80	7,99 Seuil de signif. : $F_{0,01} = 7,27$	< 0,01	Hautement significative

1. - p représente la probabilité pour que la différence entre les moyennes des deux échantillons soit due au hasard.
2. - Dans l'emploi du test F la différence entre les deux échantillons n'a de signification que lorsque la valeur calculée de F est supérieure à la valeur indiquée du seuil $F_{0,01}$.
3. - Dans les deux cas, p se lit sur des tables en fonction de t ou de F et du degré de liberté de la comparaison :
 $dl = n_A + n_B - 2$.

Pour suivre de façon plus précise ce frisson thermique et l'évolution parallèle de la lactacidémie artérielle, nous avons pratiqué quelques expériences d'exposition prolongée au froid. Des prises de sang artériel sont faites toutes les 15 minutes. Dans un premier temps (une à deux heures), on soumet l'animal à une simple contention à la neutralité thermique et dans un deuxième temps, égal au premier, l'animal est alors soumis à une agression froide déterminant l'apparition d'une activité de frisson. Là encore, nous n'avons observé aucune variation notable de la lactacidémie (fig. 1).

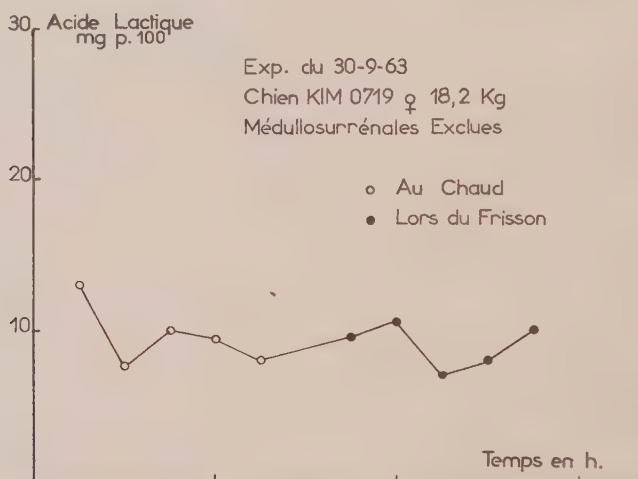


Fig. 1

Evolution de la lactacidémie chez un animal à médullosurrénales exclues pendant un séjour prolongé au froid.

Ce résultat rejoint les données préalables du calcul statistique et il semble donc bien que le froid ne puisse à lui seul modifier la lactacidémie.

COMPARAISON DES ANIMAUX NORMAUX ET DES ANIMAUX MÉDULLOSURRÉNALECTOMISÉS.

Au froid, comme au chaud, les animaux à médullosurrénales exclues présentent une lactacidémie nettement inférieure à celle des animaux normaux. Les données du tableau 2 nous

montrent en outre que la différence des moyennes et des variances entre ces deux échantillons est hautement significative. Ainsi, les chiffres de la lactacidémie artérielle sont sous la dépendance de la médullosurrénale, et ceci aussi bien en ambiance froide qu'à la neutralité thermique.

En dehors des résultats énoncés précédemment et concernant des données expérimentales précises, nous avons eu l'occasion de réaliser des épreuves de chaud et de froid sur des préparations expérimentales dont nous disposons au laboratoire, telles que des animaux à moelle épinière détruite par curetage du canal rachidien sur des hauteurs variables mais incluant chaque fois les émergences des nerfs splanchniques. Ces animaux présentent, outre une suppression de l'innervation sympathique abdominale et par conséquent une exclusion fonctionnelle des médullosurrénales, une paralysie de la moitié inférieure du corps, territoire musculaire important dans lequel est aboli même le tonus musculaire. Nous avons pratiqué sur de tels animaux le dosage de la lactacidémie dans les conditions de neutralité thermique. Des ponctions, au nombre de 54, faites sur 7 animaux, nous ont donné une lactacidémie moyenne de $23,5 \text{ mg} \pm 13,4$. L'écart-type de cet échantillon est important et reflète une dispersion considérable des valeurs à l'intérieur de la population. Ces animaux ont une lactacidémie artérielle à la neutralité thermique qui ne diffère pas significativement de celle des animaux normaux.

Animaux normaux	$23,64 \text{ mg} \pm 9,81$	$t=0,07$; $p \geq 0,1$
Animaux sans moelle ..	$23,5 \text{ mg} \pm 13,4$	(d.l.=212)

La différence n'est pas significative.

Tous ces résultats ne permettent pas d'assimiler, quant à la lactacidémie, les animaux à moelle détruite (D_4 à L_2) aux animaux à médullosurrénales exclues. Les premiers se rapprochent en effet plus des animaux normaux que des seconds.

ANALYSE DES RÉSULTATS

Les dosages d'acide lactique montrent une dispersion importante des valeurs de la lactacidémie, reflétée sur le tableau 2 par les valeurs élevées de l'écart-type σ . Cette dispersion ne représente pas un obstacle pour l'appréciation de nos résultats, étant donné le nombre de chiffres expérimentaux. Le calcul statistique tient compte, en effet, de ce facteur numérique. Néanmoins, l'instabilité apparente des taux d'acide lactique sanguin est la preuve, ou en tout cas un argument, en faveur de l'hypothèse selon laquelle la lactacidémie ne serait pas une constante.

Pour l'analyse statistique, nous avons construit les histogrammes des échantillons les plus peuplés (fig. 2). Ceux-ci ont ainsi été groupés en classes, l'amplitude de chaque classe étant de 4 mg d'acide lactique. Les histogrammes ne montrent qu'une seule population d'individus. Ils permettent de constater une différence dans la position de la modale entre le groupe des animaux normaux et celui des animaux médullo-surrénalectomisés, chez lesquels un groupement en classes identiques a été fait. Ce décalage indique des valeurs modales de la lactacidémie plus basses pour cette dernière catégorie d'animaux, ce qui rejoint les données du calcul.

De plus, ces populations sont caractérisées dans les trois cas de la figure par une tendance à la dispersion vers les valeurs élevées de la lactacidémie (asymétrie de la courbe). Ce phénomène ne peut être dû qu'à l'existence de facteurs hyperlactacidémiant venant perturber nos conditions expérimentales. Une distribution gaussienne témoigne d'une homogénéité parfaite de la population. Parmi les facteurs de dispersion non fortuits, il est évident que plus nombreux sont ceux tendant à élever la lactacidémie que ceux tendant à la diminuer. Les différentes manœuvres de contention, les ponctions artérielles répétées au cours d'une même expérience représentent une agression accompagnée de son cortège de troubles végétatifs et moteurs : peur, agitation... Ces facteurs sont tous les deux hyperlactacidémiants, l'agitation, par le travail musculaire

qui la représente, l'émotion et la peur par la décharge d'adrénaline qu'elles provoquent (CANNON et BRITTON, 1926, PARTINGTON, 1936). Or, l'animal intact est capable de répondre au stress par de l'agitation et une décharge d'adrénaline, tandis que l'animal à médullosurrénales exclues n'y répond guère

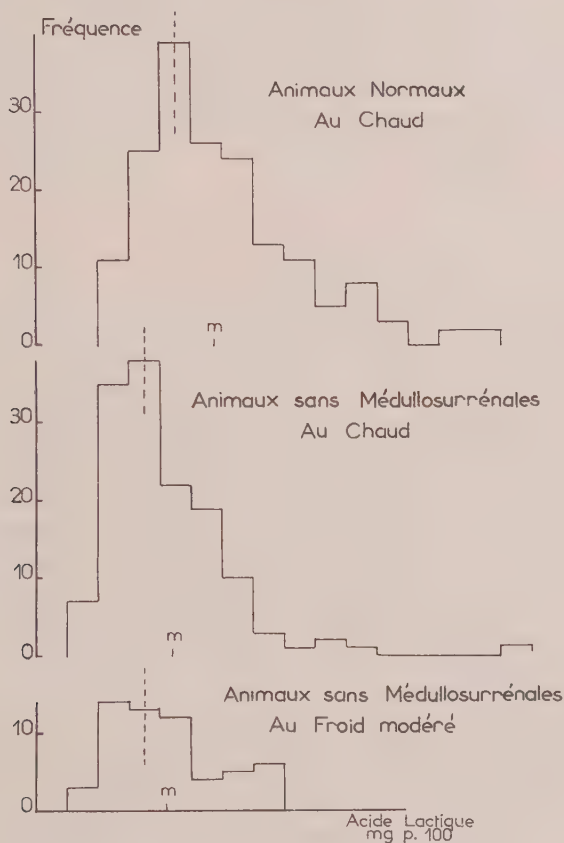


Fig. 2

Histogrammes de trois échantillons montrant :

— un décalage de la modale (----) entre les animaux normaux et les animaux à médullosurrénales exclues ;

— Une asymétrie plus importante chez les animaux normaux et caractérisée par une tendance à la dispersion vers les valeurs élevées de la lactacidémie.

NOTE : m = Moyenne arithmétique de l'échantillon.

La Fréquence représente le nombre de résultats par classe.

que par de l'agitation. Il est vrai que cette catégorie d'animaux possède encore une partie de sa chaîne sympathique, éventuellement responsable d'une sécrétion de noradrénaline. Mais celle-ci n'a, comparativement à son homologue méthylé, pratiquement pas d'action glycogénolytique (BEARN et coll., 1951, ELLIS et coll., 1955, LUNDHOLM et MOHME-LUNDHOLM, 1960) ; or, seules les répercussions métaboliques nous intéressent ici. D'ailleurs, l'asymétrie des histogrammes vers les valeurs élevées de la lactacidémie est plus importante chez l'animal normal que chez l'animal à médullosurrénales inactivées.

EFFET DE LA SURRÉNALECTOMIE.

Les animaux privés de leur sécrétion endogène d'adrénaline présentent, quelles que soient les conditions de température ambiante, une lactacidémie artérielle inférieure à celle des animaux normaux. Ce résultat s'explique par l'action hyperlactacidémisante classique de l'hormone. L'intervention supprime, en effet, toute décharge d'adrénaline susceptible d'agir sur la glycogénolyse musculaire. La différence de taux d'acide lactique sanguin existant entre ces deux catégories d'animaux, même à la neutralité thermique, laisse à penser qu'il existe constamment, chez l'animal normal, un taux d'adrénaline suffisant pour maintenir la lactacidémie à sa valeur normale. Cet argument serait alors en faveur de l'existence d'une adrénalinémie physiologique. Mais, quoi qu'il en soit, on peut toujours incriminer la ponction artérielle et les arguments invoqués plus haut pour expliquer une sortie d'acide lactique des muscles de l'animal normal, correspondant à un taux de sécrétion adrénalinique différent des conditions basales. Il nous paraît quand même plus vraisemblable que la sécrétion médullosurrénale soit responsable du maintien de la lactacidémie à sa valeur physiologique.

Au chaud, à la neutralité thermique, nous trouvons donc une lactacidémie moindre chez l'animal privé de sa sécrétion endogène de catécholamine par intervention sur les glandes

surrénales. On peut admettre que les animaux qui ont subi une destruction de la région dorso-lombaire de la moelle, donc aux niveaux d'émergence des nerfs splanchniques, sont également privés, au moins fonctionnellement, de leur sécrétion médullosurrénale. Leur lactacidémie devrait être moindre et comparable à celle des animaux dont on a supprimé le support anatomique de l'adrénalino-sécrétion. Or, il n'en est rien. L'hypothèse peut être alors soulevée d'une sécrétion paralytique d'adrénaline de la part de ces glandes. Nous n'avons pas vérifié, à l'autopsie de ces animaux partiellement démyélés, la teneur en adrénaline des capsules surrénales.

EFFET DU FROID.

Nous avons soumis nos animaux à des ambiances froides d'intensité variable. Quelle que soit d'ailleurs celle-ci, l'agression est relativement minime face aux capacités thermogénétiques du chien et ne peut, en aucun cas, déterminer l'apparition d'une hypothermie, et la chute de la température centrale qui en résulterait, susceptible de fausser la juste appréciation d'un phénomène métabolique.

Que le chien soit intact ou médullosurrénalectomisé, le froid n'entraîne pas d'augmentation de l'acide lactique. Ce résultat est en contradiction avec ceux de GROSSE-BROCKOFF et SCHOEDEL, chez le chien, avec ceux de E. RONZONI, chez le rat. Par contre, notre travail rejoint celui de SILVETTE et BRITTON, ceux de HART et HEROUX, tous deux chez le rat et de LUNDHOLM, chez le lapin, ainsi que ceux observés dans ce laboratoire (TANCHE et coll.).

Comme le frisson thermique est toujours présent dans nos épreuves de froid, cette activité musculaire n'a donc pas d'effet sur la lactacidémie. Ce résultat est d'ailleurs retrouvé par l'exposition prolongée, responsable d'un frisson thermique s'étalant sur de longues périodes de deux heures environ (fig. 1).

Dans toutes nos expériences de mise au froid, nous avons pris la précaution de ne pas inhiber le frisson par une contention trop sévère. Les liens servant à attacher nos animaux sur la table d'expérimentation étaient toujours assez lâches pour permettre le développement de cette activité musculaire. On sait, en effet, que le frisson, lors d'une contention trop importante, est inhibé par la voie de réflexes extéroceptifs (HASEGAWA et OZAWA, 1953, cités par ISHII et ISHII, 1960).

CHAPITRE III

EFFETS SUR LA LACTACIDÉMIE D'UNE RESTITUTION ET D'UNE SURCHARGE HORMONALE AU REPOS ET AU COURS DU FRISSON

Nous venons de voir que seule la médullosurrénalectomie modifie le taux de l'acide lactique sanguin et ceci, que l'animal soit placé à la neutralité thermique ou qu'il soit le siège d'une activité musculaire de frisson. Nos résultats nous ont naturellement amené à restituer à nos animaux, par voie exogène, l'hormone dont on les avait privés. Une telle restitution permet de mieux comprendre le rôle effectif de l'adrénaline sur le métabolisme glucidique lors de la lutte immédiate contre le froid.

D'autre part, les travaux antérieurs menés au laboratoire de Physiologie avaient montré l'importance de la sécrétion adrénalinique dans les capacités de calorification du muscle qui frissonne (GUIEU). On était amené à penser que l'adrénaline modifiait les mécanismes chimiques accompagnant les réactions thermogénétiques au froid. Pour ces deux raisons, nous avons pratiqué chez des animaux dont on avait au préalable supprimé toute adrénalino-sécrétion, des perfusions d'adrénaline. Ces expériences de restitution ont été faites tantôt à la neutralité thermique, tantôt lors de l'activité de frisson et nous avons comparé les résultats de ces deux séries.

Nous avons cherché à réaliser non seulement une restitution simple d'adrénaline, mais aussi une surcharge hormonale, comparable, dans une certaine mesure, à celle qui se produit lors de l'agression que représente la mise au froid. Du fait de nos préparations, cette surcharge pouvait se faire à débit

connu et devenait ainsi aisément reproductible d'une condition à l'autre. D'autre part, étant donné l'action hyperlactacidémiante de l'hormone, que l'on peut supposer être la même dans les conditions de chaud et de froid, nous avons cherché à voir si le frisson thermique ne la modifiait pas.

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Nous avons pratiqué chez 9 chiens à médullosurrénales exclues au cours de 64 expériences, des perfusions d'adrénaline au chaud et au froid. Ces expériences de perfusion duraient de deux à quatre heures et se passaient soit à la température à laquelle vivent habituellement nos animaux (22 à 25° C), soit au froid obtenu selon la technique exposée plus haut.

Dans un troisième groupe d'expériences, les animaux étaient soumis soit au chaud pendant une heure-une heure et demie environ, puis au froid pendant une durée identique, soit inversement, au froid puis au chaud.

Dans tous les cas, on considère que l'épreuve de froid n'est valable qu'à partir du moment où une manifestation de lutte apparaît (frisson thermique). De même, au chaud, la disparition de cette activité est prise comme témoin de la cessation de la lutte. L'adrénaline est injectée par voie intraveineuse, voie que nous avons préférée à tout autre mode d'injection et en particulier à la voie sous-cutanée qui nécessite l'emploi de doses trop importantes et qui ne permet que difficilement d'estimer la vitesse de résorption du produit. Cette dernière voie est en outre génératrice d'escarres.

La solution injectée est du bitartrate de (l) adrénaline, dont la composition est la suivante :

- tartrate : 0,0364 pour 0,02 d'adrénaline base,
- acide benzoïque : 0,02 ml,
- CLH N/1 0,2 ml,
- eau distillée : Q.S. 20 ml.

La dilution employée habituellement était de 10 μ g/ml.

Cette hormone était préparée extemporanément au moment du branchement de la perfusion et la stabilisation de la solution était maintenue en entourant le flacon d'un papier noir ou carton opaque.

Les doses injectées ont été variables : 2 à 10 $\mu\text{g}/\text{mn}$. Dans la grande majorité des cas, l'animal a reçu 4 $\mu\text{g}/\text{mn}$ d'adrénaline, soit approximativement de 0,1 à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ pour des chiens de 10 à 25 kg. Rapportée à la dilution de notre solution, cette dernière dose représente un volume liquidien injecté de 24 ml/h. De telles perfusions nécessitant un rythme régulier, nous avons fait appel à deux systèmes de pompe pulsatile, avec seringue (type Palmer) ou pompe péristaltique (type Jouvelet). Au tout début de l'expérience, une ou deux prises de sang sont faites dans le but de nous donner la lactacidémie témoin de l'animal. Celui-ci est alors soumis au froid ou au contraire maintenu à la neutralité thermique. Dans le premier cas, dès que l'activité de frisson apparaît, on branche la perfusion. Dans le deuxième cas, cette dernière peut être mise en route dès les prises témoins. Pendant toute la durée de la perfusion, les ponctions artérielles sont faites à des intervalles réguliers de 15 minutes environ. Au total, une douzaine d'échantillons de sang sont prélevés sur une durée de 3 à 4 h.

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL.

29 juin 1962.

Evolution de la lactacidémie sous perfusion d'adrénaline à la neutralité thermique et lors du frisson.

Chien CAR 0709 ♀, médullosurrénales inactivées. Poids : 22 kg.

Animal à jeun depuis la veille.

— 14 h 15 : mise en place de l'animal sur gouttière de Cl. Bernard, au chaud, avec deux couvertures chauffantes. Pas d'activité de frisson.

	Frisson
— 14 h 30 : Prise de sang artère fémorale n° 1	Nul
— 14 h 40 : préparation de la solution d'adrénaline à 10 g/ml, mise en place du tuyau de perfusion.	
— 14 h 50 : début de la perfusion (appareil Palmer) à 4 $\mu\text{g}/\text{mn}$, soit 0,18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$.	
— 15 h 05 : prise de sang artère fémorale n° 2	Nul
— 15 h 20 : prise de sang artère fémorale n° 3	Nul
— 15 h 35 : prise de sang artère fémorale n° 4	Nul
— 15 h 50 : prise de sang artère fémorale n° 5	Nul

L'animal reste calme. Ni frisson, ni polypnée.

- 15 h 55 : mise au froid : l'animal est mouillé, entouré de vessies de glace et soumis à deux ventilateurs.
- 16 heures : apparition d'un léger frisson X
- 16 h 14 : prise de sang artère fémorale n° 6.
- 16 h 32 : prise de sang artère fémorale n° 7 XX
- 16 h 47 : prise de sang artère fémorale n° 8 XXX
- 17 heures : prise de sang artère fémorale n° 9 XXX

On arrête la perfusion d'adrénaline, mais on continue l'exposition au froid.

- 17 h 10 : prise de sang artère fémorale n° 10 XXX

Arrêt de l'expérience. L'animal est remis dans son lit à l'infirmierie (Courbe en trait plein de la figure 7).

RÉSULTATS

EXPÉRIENCES DE PERFUSION A LA NEUTRALITÉ THERMIQUE.

On retrouve les résultats classiques de l'action hyperlactacidémiant de l'adrénaline par glycogénolyse musculaire et par activation de la phosphorylase. Dès les quinze premières minutes de la perfusion, on constate une augmentation de la lactacidémie artérielle. Celle-ci continue d'augmenter pendant toute la durée de la perfusion. En fin d'expérience, le taux d'acide lactique sanguin atteint des valeurs cinq à six fois et même jusqu'à neuf fois supérieures aux valeurs basales. Cette montée de l'acide lactique se fait de façon régulière et semble se poursuivre de façon indéfinie, encore que, dans certains cas, on puisse obtenir un plateau ou du moins une tendance à la stabilisation, dans les dernières minutes de la perfusion (fig: 3).

EXPÉRIENCES DE PERFUSION LORS DU FRISSON THERMIQUE.

Les doses d'adrénaline injectée étant les mêmes que celles utilisées pour les perfusions au chaud, on constate une élévation de l'acide lactique identique dans les quarante-cinq premières minutes qui suivent la perfusion. La lactacidémie s'élève donc de la même façon au chaud ou au froid pendant cette première phase de l'expérience ; mais, au lieu de continuer

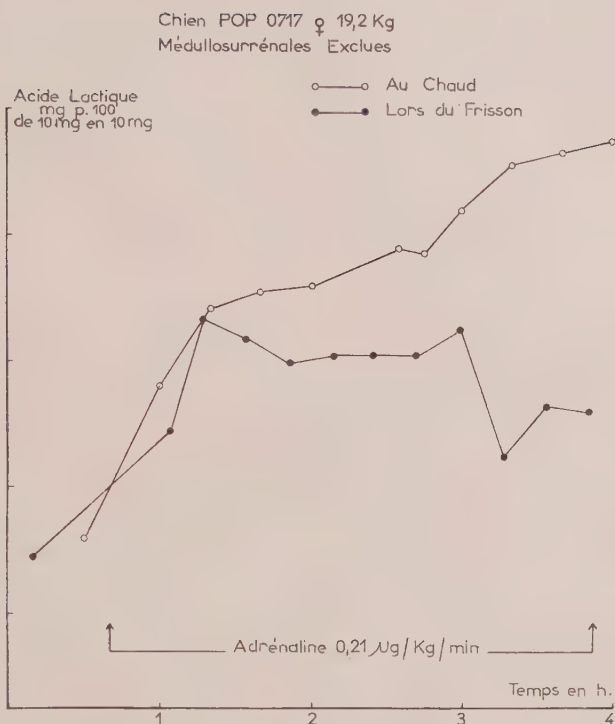


Fig. 3

Evolution de la lactacidémie sous une même perfusion d'adrénaline et chez le même animal, au chaud et en ambiance froide.

Ces deux courbes, rapportées au taux d'acide lactique au début de la perfusion, indiquent donc l'hyperlactacidémie adrénalinique qui est moindre au froid qu'au chaud.

à s'élever, le taux d'acide lactique sanguin se stabilise rapidement et on constate un plateau qui se situe en général à 250 ou 300 % seulement des valeurs basales observées en l'absence d'adrénaline. La pente de la montée initiale est égale à celle du chaud (fig. 3). Ce n'est que lorsque la lactacidémie a atteint une valeur double ou triple de la valeur témoin que la courbe d'évolution de l'acide lactique se stabilise et « décroche » de son homologue à la neutralité thermique. Dans un nombre important de cas, nous avons constaté non seulement cette évolution en plateau, mais encore une baisse de la lactacidémie dans les dernières heures de la per-

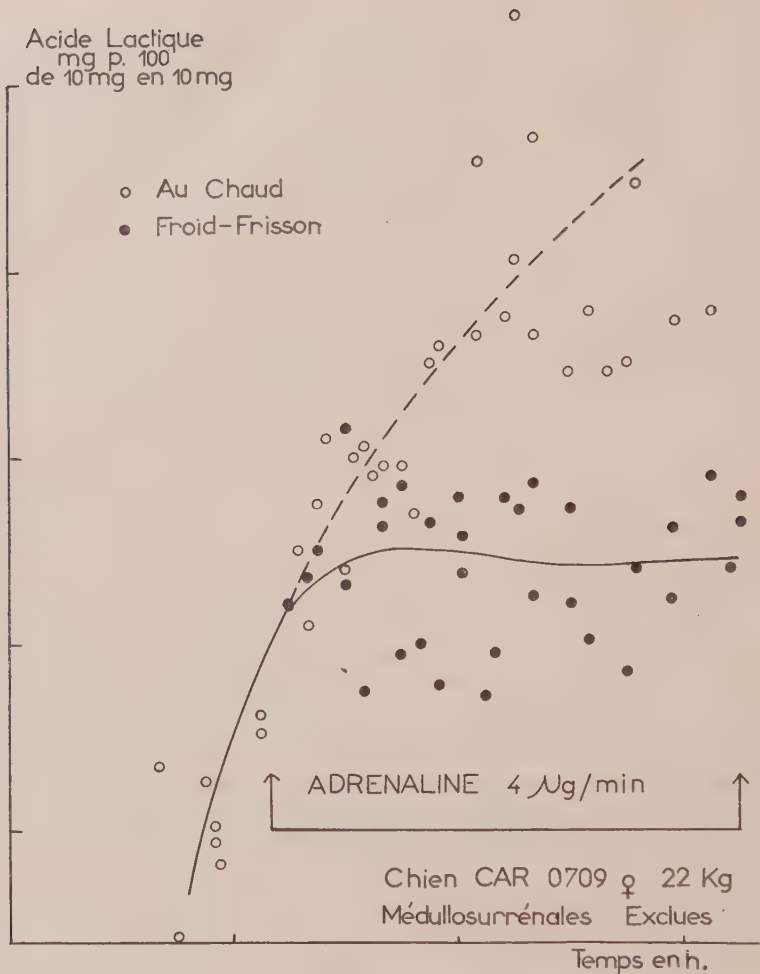


Fig. 4

Graphique résumant l'évolution de la lactacidémie au cours de six expériences d'exposition au chaud ou au froid et sous perfusion d'adrénaline, chez le même animal. La ligne discontinue indique la courbe moyenne d'évolution au chaud. La ligne continue indique la courbe moyenne d'évolution au froid.

fusion. Dans certains cas même, cette chute est tellement importante que, lorsque l'on arrête l'injection lente d'adrénaline, les taux d'acide lactique sont inférieurs aux valeurs témoins (fig. 5).

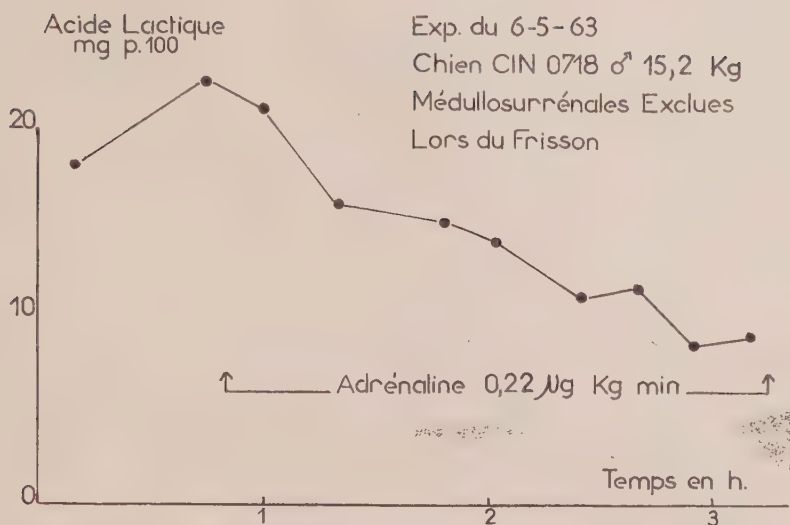


Fig. 5

Evolution de la lactacidémie sous une perfusion d'adrénaline lors du frisson thermique. On voit que non seulement la lactacidémie ne s'élève pas mais qu'elle revient à des valeurs inférieures au témoin.

EXPÉRIENCES DE PERFUSION AU CHAUD PUIS AU FROID.

Lorsque, dans une première partie de la perfusion, l'on soumet l'animal au chaud et que l'on obtient donc les résultats énoncés plus haut, à savoir l'hyperlactacidémie régulière et constante, et que l'on fasse subir dans la deuxième partie de l'expérience une agression froide à l'animal, on constate, là aussi, une chute de la lactacidémie. Dès que le frisson apparaît, celle-ci descend régulièrement et va parfois jusqu'à rejoindre les valeurs basales (fig. 6 et 7).

Cette chute de l'acide lactique est liée à l'activité de frisson elle-même. En effet, celui-ci ne survient pas immédiatement à la mise au froid de l'animal. Il y a donc une première phase où le stimulus froid est encore insuffisant pour déclencher les réactions thermogénétiques. Pendant cette première phase, avant que n'apparaisse l'activité musculaire de frisson, la lactacidémie continue à évoluer, sinon comme au chaud, du moins vers une légère élévation ou une simple stabili-

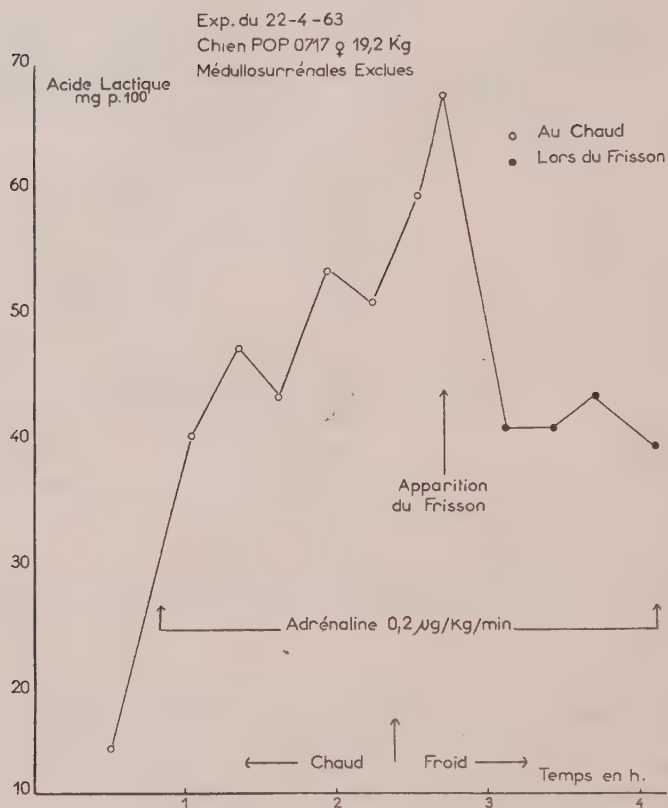


Fig. 6

Expérience de passage de l'ambiance chaude à l'ambiance froide. Dès qu'apparaît le frisson, la lactacidémie, élevée par l'adrénaline, diminue malgré la continuation de la perfusion.

sation. La chute que nous observons est donc liée, non pas au stimulus froid, mais à l'activité musculaire (fig. 8).

D'autre part, le fait d'exposer les animaux alternativement à des températures ambiantes froide ou chaude, tout en maintenant une perfusion d'adrénaline, montre une évolution « en dents de scie » de la lactacidémie marquée par une chute de celle-ci au froid et au contraire une remontée au chaud (fig. 9). De telles expériences n'ont pas été faites systématiquement, mais nous avons été incité à les réaliser à la vue

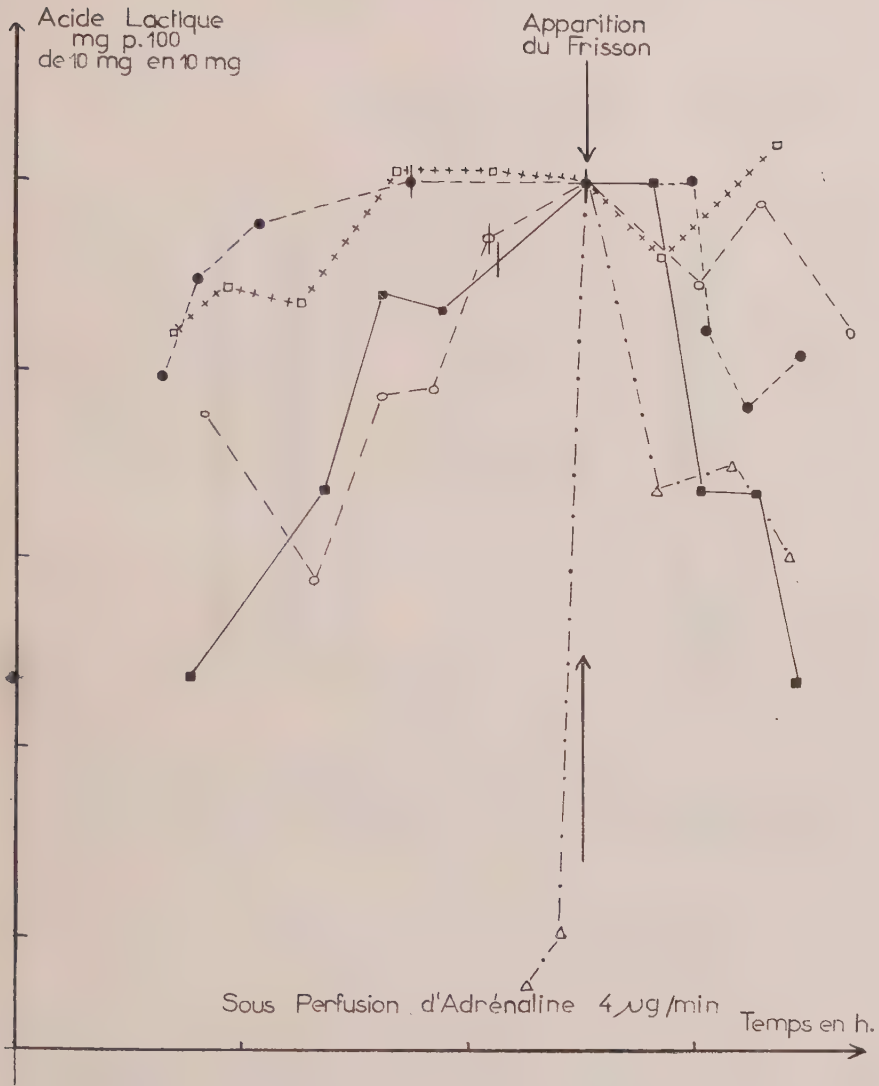


Fig. 7

Graphiques représentant cinq expériences de perfusion d'adrénaline au chaud puis au froid. Dès l'apparition du frisson la lactacidémie d'abaisse. — A noter le moment de la mise au froid de l'animal indiqué sur la courbe par un trait vertical.

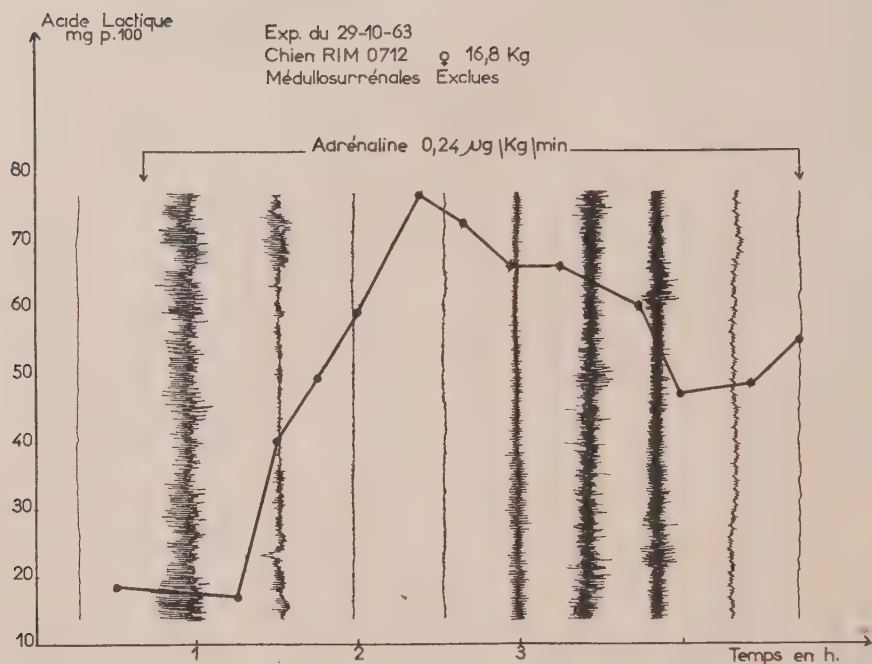


Fig. 8

Evolution de la lactacidémie sous perfusion d'adrénaline en fonction de l'activité de frisson enregistrée par E.M.G. Dès que le frisson disparaît (réchauffement de l'animal), la lactacidémie s'élève fortement pour diminuer ensuite lors de la reprise de l'activité (refroidissement).

de déroulements expérimentaux involontaires. Ainsi, il nous est arrivé, lors d'une exposition au chaud, de voir l'animal frissonner, malgré couvertures ou enceintes chauffantes. Cette période d'activité correspondait, dans tous les cas, à un accident, une chute sur la courbe d'hyperlactacidémie adrénalinique.

Le frisson, en présence d'adrénaline, diminue donc l'élévation du taux d'acide lactique que détermine cette hormone.

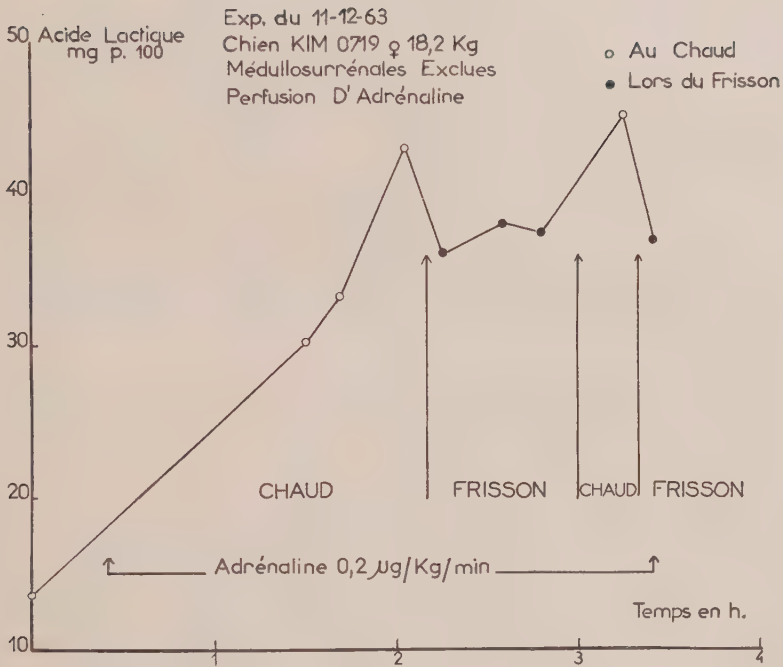


Fig. 9

Evolution en « dents de scie » de l'hyperlactacidémie adrénalinique constatée lors d'une expérience de refroidissement et de réchauffement successifs de l'animal.

ANALYSE DES RÉSULTATS

L'augmentation de la lactacidémie constatée lors de perfusions d'adrénaline, effectuées à la neutralité thermique, chez ces animaux à médullosurrénales exclues, ne fait que confirmer l'action de glycogénolyse musculaire exercée par cette hormone. Les doses employées (0,1 à 1 $\mu\text{g/kg/mn}$ I.V.) correspondent d'ailleurs aux doses utilisées par les autres auteurs (LUNDHOLM, 1949 ; BARCROFT et COBBOLD, 1956 ;...) pour mettre en évidence cette action sur le métabolisme hydrocarboné. GUIEU a, d'autre part, montré que l'action de l'hormone médullosurrénale sur la consommation d'oxygène maximum au froid, ne s'accroissait plus au-delà de doses de perfusion I.V. de 1 à 1,5 $\mu\text{g/kg/mn}$.

L'intérêt d'utiliser des préparations sans sécrétion endogène d'adrénaline, éliminant ainsi la décharge pouvant survenir, chez l'animal normal, lors du moindre stress, est de pouvoir maîtriser et maintenir à la valeur voulue la charge en hormone.

Si donc l'évolution de la lactacidémie observée au chaud dans cette série d'expériences, confirme le comportement décrit, dans des conditions similaires, par LUNDHOLM en 1949, il nous a été impossible de retrouver une telle élévation lorsque nos animaux étaient soumis au froid, et plus précisément, lorsqu'ils étaient en proie à une activité de frisson.

Quel que soit le protocole expérimental : chaud ou froid d'une part, chaud suivi de froid d'autre part, il existe toujours un décalage dans le taux de la lactacidémie résultant de la perfusion d'adrénaline suivant la température à laquelle sont soumis les animaux. Il est néanmoins impossible de s'opposer à l'hyperlactacidémie adrénalinique lorsque l'activité de frisson existe. Celle-ci peut réduire, freiner l'élévation du taux d'acide lactique sanguin, mais elle n'empêche pas son développement initial lorsqu'elle préexiste au début de la perfusion.

En ce qui concerne les expériences au froid, nous avons déjà vu que l'agression réalisée était relativement minime et ne pouvait, en aucun cas, déterminer une hypothermie. On ne peut donc pas incriminer un ralentissement des vitesses de réaction, par le fait de la loi de VAN'T HOFF, comme responsable de cette hyperlactacidémie moins importante.

Une autre hypothèse devait être envisagée dès l'abord, celle d'un possible épuisement du glycogène musculaire, pour expliquer la chute du taux d'acide lactique sanguin lors de la perfusion d'adrénaline associée au frisson thermique. Il pourrait s'agir, en effet, d'un épuisement des réserves glycogéniques sous l'action combinée de deux facteurs de glycogénolyse qui s'exercent simultanément : d'une part l'action glycogénolytique de l'adrénaline ; d'autre part, l'utilisation de matériaux glucidiques par le frisson. Celui-ci en effet, comme toute activité musculaire, consomme des matériaux glucidiques provenant de la dégradation des réserves de glycogène musculaire. Si on connaît la valeur de la glycogénolyse adrénalinique par la lactacidémie qui en résulte, on ne peut apprécier celle qui dépend de l'activité de frisson, puisque celui-ci ne détermine aucune accumulation, l'utilisation des matériaux ternaires procédant au même rythme que celui de leur formation. L'addition de ces deux modes de glycogénolyse permettrait d'expliquer l'hypothèse d'un épuisement glycogénique, épuisement qui se traduirait alors par le plateau de la courbe d'hyperlactacidémie au froid et, *a fortiori*, par la partie descendante de cette courbe, lorsqu'elle existe.

Dans les premiers quarts d'heure de la perfusion, l'adrénaline exercerait son action hyperlactacidémisante comme elle le fait dans les conditions de chaud et, les réserves glycogéniques s'amenuisant, cet effet serait moindre, une certaine glycogénolyse restant imposée par le frisson et inapparente du fait de l'utilisation coexistante.

La relative stabilité du glycogène musculaire par rapport au glycogène hépatique semble s'opposer à cette hypothèse, mais il peut ne s'agir que d'une fraction de cette réserve

musculaire. En effet, BLOOM et coll. (1951) ont montré que l'adrénaline ne touche essentiellement que le glycogène du muscle extractible par l'acide trichloracétique. Cette portion ne représente que 55 % de la totalité de cette forme de réserve. Ces auteurs pensent, par ailleurs, que la fraction de glycogène soluble dans l'acide est la première à disparaître, puisqu'elle est épuisée chez le rat au bout de 24 heures de jeûne. Nos animaux sont à jeun depuis la veille et ainsi, si l'on admet cette hypothèse, leur glycogène scindable par l'adrénaline serait d'ores et déjà considérablement réduit. En surajoutant le frisson à l'hormone, on peut alors envisager un épuisement total de ces réserves.

Afin de contrôler cette hypothèse, nous avons soumis nos animaux à des perfusions d'adrénaline, mais en les soumettant en premier lieu à l'agression froide, puis dans un deuxième temps, à l'action de l'hormone seule, à la neutralité thermique. La première partie de l'expérience associant, frisson et adrénaline, dure, d'une façon générale, le temps habituel des expériences antérieures. S'il y a effectivement épuisement du glycogène musculaire au stade terminal des expériences précédentes, la perfusion d'adrénaline à la neutralité thermique réalisée dans le deuxième temps expérimental ne doit plus nous permettre d'assister à l'action hyperlactacidémisante de cette hormone. L'adrénaline n'aurait, en effet, plus de substrat pour exercer son action. De telles expériences montrent qu'il n'en est rien, la perfusion entraînant la montée habituelle du taux d'acide lactique artériel, même à ce stade, lorsque le frisson a cessé. L'hypothèse d'un épuisement du glycogène musculaire doit donc être écartée (cf. fig. 8 et 9).

Pour expliquer cette hyperlactacidémie adrénalinique moins importante lors du frisson qu'à la neutralité thermique, on peut soulever l'hypothèse d'une action glycogénolytique diminuée de l'hormone. Mais celle-ci doit être la même quelle que soit la température ambiante. La quantité d'acide lactique résultant de cet effet glycogénolytique est très certainement la même dans ces deux types d'expérience, les doses injectées étant identiques. Une diminution de l'action glycogénolytique

de l'hormone serait responsable d'une baisse de la dépense énergétique, hypothèse d'autant plus difficile à concevoir que l'on se place dans des conditions d'activité musculaire et donc, d'une augmentation de la consommation d'oxygène.

Donc, la baisse constatée dans le taux d'acide lactique sanguin au froid, et qu'il s'agit d'expliquer, doit être due à un autre phénomène. La glycogénolyse adrénalinique aboutit à une surcharge en lactates lorsqu'elle est seule. Le frisson s'accompagne, sans aucun doute, d'une certaine glycogénolyse qui, dans nos conditions expérimentales, n'entraîne pas de surcharge car l'utilisation des matériaux ternaires se fait au même rythme que leur formation. Si l'hyperlactacidémie adrénalinique ne se manifeste pas lorsque les deux épreuves sont conjuguées, et, étant donné que la glycogénolyse n'en est pas supprimée pour autant, il faut admettre que l'activité de frisson utilise l'excédent de matériaux mobilisés.

EXPÉRIENCES COMPLÉMENTAIRES.

Nous avons perfusé, au lieu de l'adrénaline, de la noradrénaline, afin de vérifier l'absence d'effet de cette hormone sur le métabolisme glucidique. Comme le montre la fig. 10, la

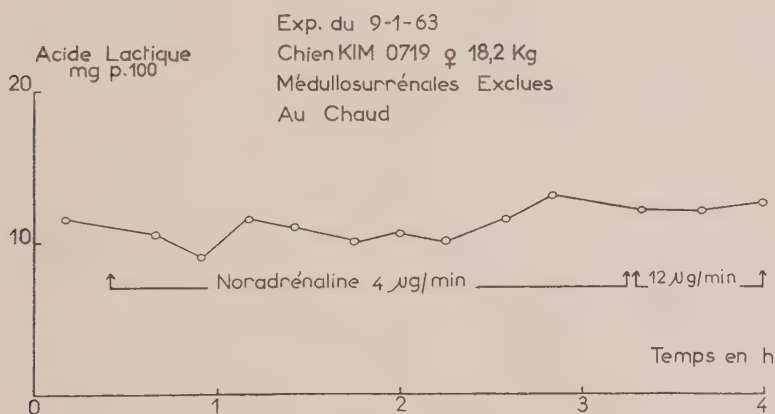


Fig. 10

perfusion d'artérénoï n'entraîne, pas plus à la dose de 0,2 $\mu\text{g/kg/mn}$ qu'à celle de 0,6 $\mu\text{g/kg/mn}$, de variations importantes de la lactacidémie. On retrouve ainsi les résultats de LUNDHOLM (1950) qui constate que l'effet calorifique de la noradrénaline est 1/11 de celui de l'adrénaline, chez le lapin, ceux de WALAAS et WALAAS (1956), qui préconisent comme coefficient d'activité de la noradrénaline par rapport à la (1) adrénaline, 1/4 pour la (1) noradrénaline et 1/10 pour la (d1) noradrénaline, *in vitro* ; ceux de ELLIS et coll. (1955), SUTHERLAND et CORI (1951), etc.

CHAPITRE IV

EXPÉRIENCES DE PERFUSIONS DE TRAIN POSTÉRIEUR

La lactacidémie artérielle, par son évolution entre un taux normal et un taux élevé, constitue une donnée déjà utile. L'accumulation de l'acide lactique représente le décalage existant entre la production d'une part, et la resynthèse ou l'utilisation d'autre part, soit que les territoires utilisant des matériaux glucidiques fonctionnent en anaérobiose relative, soit qu'une glycogénolyse survienne, de type adrénalinique par exemple, en l'absence d'un renforcement des oxydations terminales. Cependant, il est difficile d'estimer le rôle respectif des différents facteurs de destinée de l'acide lactique, en particulier l'élimination rénale, la resynthèse hépatique et, enfin, l'utilisation *in situ*, sans aucun transit dans l'espace circulatoire. En effet, dans l'utilisation de matériaux glucidiques par le muscle, il est bien certain qu'une part très importante des matériaux ternaires formés subit l'oxydation terminale sur place, sans aucun passage dans le sang (SACKS et SACKS). Dans ce cas, l'acide lactique n'apparaît pas parce que cette combustion touche l'acide pyruvique seul. Une autre partie de ces matériaux à trois atomes de C sort du muscle, essentiellement à l'état d'acide lactique et peut subir encore une utilisation dans d'autres territoires musculaires. Il est, en effet, acquis que l'acide lactique constitué est un combustible facilement utilisable et que le tissu musculaire peut le prélever à partir du sang (BARR et HIMWICH, 1923, CAHN et HOUGET, 1933, DRURY et WICK, 1958).

On peut imaginer qu'il existe différents types de muscles : ceux qui livrent l'acide lactique dans le torrent circulatoire,

ceux qui sont capables de le prélever et de l'utiliser. Il est possible que des muscles différents aient un métabolisme différent, du moins dans les conditions de lutte contre le froid. Sur l'oiseau adapté au froid, CHAFFEE et coll. (1963) ont constaté une augmentation de la vascularisation de certains muscles, ceux-ci ayant une couleur rouge nettement prononcée. Ils envisagent l'hypothèse d'une teneur accrue en myoglobine ou en cytochromes dans ces muscles pour expliquer cette couleur. La teneur en cytochrome « c » est par ailleurs variable d'un tissu à un autre et d'un animal à l'autre et l'on sait qu'elle constitue un facteur limitant de l'activité oxydasique (DRABKIN, 1950). Une activité métabolique différente pourrait donc exister dans des muscles différents, muscles blancs et rouges par exemple.

Tout ceci pour expliquer que la simple accumulation d'acide lactique dans le territoire de la circulation générale ne peut pas renseigner sur le devenir de l'acide lactique au niveau du muscle qui frissonne. Par contre, l'étude simultanée de la lactacidémie artérielle et veineuse, à l'entrée et à la sortie d'un territoire musculaire, peut fournir des renseignements plus précis, surtout si le débit du sang est mesuré en même temps. C'est pourquoi nous avons entrepris de pratiquer des perfusions de trains postérieurs de chien, pourvus de leur innervation, et donc capables de frissonner, perfusions par un congénère dans la circulation duquel l'adrénaline sera introduite, privé lui-même de sa sécrétion propre. La mesure simultanée de la lactacidémie artérielle et veineuse et du débit sanguin fournit des indications sur une éventuelle sortie ou rétention d'acide lactique dans le territoire. Il s'agit d'un territoire à prépondérance musculaire et toute intervention de phénomènes de resynthèse hépatique et d'élimination rénale se trouve exclue.

D'autre part, dans nos expériences de perfusion d'adrénaline chez l'animal entier, les effets de l'hormone médullosurrénale consistaient en une action glycogénolytique aussi bien au chaud qu'au froid, mais la surcharge en acide lactique apparaissait moindre au froid qu'au chaud. Dans l'interprétation

de cette différence, on peut invoquer, à côté de l'action glyco-génolytique, un effet de renforcement de l'activité musculaire de frisson, par action sur la commande et non sur l'effecteur, une telle action ne pouvant évidemment s'objectiver que dans les conditions de froid.

La méthode de perfusion par un congénère d'un territoire musculaire tel que le train postérieur pourvu de son innervation, et donc capable d'activité, mais dont les centres nerveux sont étrangers au circuit de perfusion et hors d'atteinte de l'hormone introduite dans ce circuit, permet d'écarter une telle interprétation.

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Pour réaliser ces expériences nécessitant une mesure exacte du bilan d'acide lactique dans un territoire musculaire au repos ou en activité de frisson, ainsi que le bilan d'oxygène, c'est-à-dire l'entrée et la sortie de ces éléments dans ce territoire, nous avons utilisé le train postérieur de chien. Dans certains cas, l'irrigation de cette région, essentiellement musculaire, est assurée normalement par l'aorte et la veine cave inférieure de l'animal. Le plus souvent il s'agit d'une perfusion de ce territoire par anastomose des vaisseaux abdominaux avec ceux d'un congénère.

Dans le premier cas, d'un train postérieur irrigué par son légitime propriétaire, l'animal est médullosurrénalectomisé depuis quelque temps déjà, ou depuis quelques heures seulement avant l'expérience. L'exclusion des surrénales est faite, en ce cas, par ligature des veines lombosurrénale et surrénocave ; le déficit cortico-surrénal est corrigé par l'administration de Percortène et d'Hydrocortisone I.M. Lorsque le territoire musculaire est irrigué par un animal autre que son propriétaire naturel, cet animal donneur a été au préalable médullosurrénalectomisé par la technique décrite plus haut, le plus souvent depuis plusieurs semaines.

Les bilans d'acide lactique et d'oxygène sont établis en fonction de la différence artério-veineuse de ces éléments, dosés

à l'entrée et à la sortie de ce territoire, et ultérieurement rapportée au débit sanguin simultané.

D'une façon générale, l'expérience se déroule de la façon suivante : anesthésie du donneur (barbituriques) ; préparation intra-abdominale des portions terminale de l'aorte et initiale de la veine cave inférieure, avec ligature des petites collatérales suivie de la ligature de ces deux vaisseaux : anesthésie légère et préparation similaire du receveur. Anastomose du bout proximal de l'aorte du donneur au bout distal de l'aorte du receveur, cette anastomose comportant un ajutage latéral permettant les prises de sang artériel pour les dosages. Branchement du bout distal de la veine cave inférieure du receveur à une tubulure aboutissant à la palette débitmètre (type Condon) activant un système d'enregistrement par intégration, permettant en même temps les prélèvements sanguins veineux pour dosage de l'acide lactique. Le sang récolté à partir de la palette s'écoule dans un récipient hépariné d'où il est repris par une pompe pulsatile, de type péristaltique, qui le renvoie dans le bout proximal de la veine cave inférieure du donneur et qui est réglée de façon à respecter le débit physiologique. Avant de réintégrer l'animal donneur, le sang, dont la température a considérablement baissé du fait de la circulation extracorporelle passe dans un serpentin maintenu dans un bain-marie à la température de 39° C environ.

Ainsi, le circuit est complet et le train postérieur du receveur est dépendant circulatoirement du donneur, mais reste soumis à la commande nerveuse de son légitime propriétaire.

Cette perfusion permet de prélever le sang artériel qui pénètre dans le territoire musculaire et le sang veineux qui en sort, et de connaître ainsi les quantités d'acide lactique à l'entrée et à la sortie de ce territoire, le débit sanguin étant mesuré et enregistré en même temps que la pression de perfusion. Au moment de la prise de sang pour les dosages, le débit est rapporté en fonction de sa valeur lue sur l'enregistrement, et ceci, en tenant compte de l'espace mort dû à la tuyauterie en aval du territoire.

Dans le cas du train postérieur irrigué par son légitime

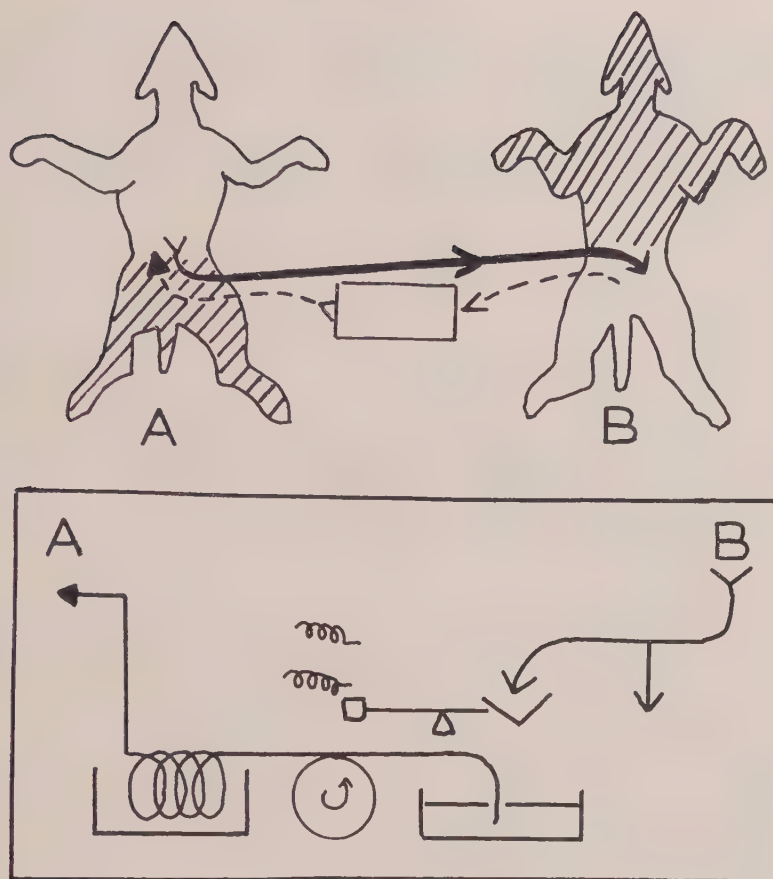


Fig. 11

Schéma récapitulatif du montage permettant de réaliser les expériences de perfusion du train postérieur.

Les zones hachurées sont exclues de ce circuit de perfusion.

propriétaire, certaines simplifications de ce dispositif ont été possibles, les prélèvements de sang artériel et l'enregistrement de la pression étant effectués sur une artère périphérique, sans nécessiter une interruption de la circulation sur l'aorte.

Une telle expérience oblige à suivre un certain nombre d'impératifs. Parmi ceux-ci, les plus importants nous semblent être les suivants :

- L'ordre des anastomoses est imposé par le souci d'éviter une interruption prolongée de la circulation dans le territoire perfusé : les anastomoses successives sont réalisées dans le sens de la progression normale du courant sanguin, l'irrigation du train postérieur du donneur étant, par contre, sacrifiée dès les premières ligatures.
- Eviter, dans la mesure du possible, un choc opératoire trop important, lors de l'intervention abdominale précédant l'anastomose. Celle-ci, par le choc qu'elle entraîne, peut, en effet, supprimer toute réaction de frisson chez l'animal receveur, en inhibant la réactivité des centres nerveux thermorégulateurs, particulièrement fragiles.
- Hépariner suffisamment le donneur ainsi que le volume de sang extracorporel, de manière à éviter tout risque de coagulation dans le circuit.
- L'anesthésie du receveur doit être faible et « à la limite » et réduite au temps opératoire. Grâce à cette précaution, les réactions thermorégulatrices, déprimées au départ, réapparaissent et l'on peut obtenir dans ce train postérieur du frisson par action du froid.

Enfin, une telle préparation permet d'éliminer une intervention centrale de l'adrénaline introduite dans le circuit et ainsi peut-on juger de l'efficacité de l'hormone uniquement à la périphérie, au niveau même du muscle.

L'adrénaline est injectée au donneur aux doses de 30 à 80 μg I.V. Deux échantillons de sang artériel et veineux sont prélevés avant l'injection et quatre dans les cinq à six minutes qui suivent celle-ci.

Dans un premier temps de l'expérience, l'injection est faite au repos, en l'absence de toute activité musculaire. Dans un deuxième temps, l'on soumet l'animal receveur au froid et les premières prises de sang précédant l'injection ne sont faites que lorsqu'une activité musculaire de frisson est apparue. Cette activité est enregistrée par EMG ou par enregistrement piézo-électrique et l'on peut ainsi vérifier à tout moment que l'on est bien dans les conditions voulues.

Les dosages d'O₂ sont effectués par la méthode de HALDANE, les prélèvements étant faits à l'abri de l'air. Dans un certain nombre de cas, ces dosages sont conjugués à un enregistrement continu du pourcentage de saturation de l'hémoglobine par oxymétrie par absorption simultanée dans le rouge et l'infrarouge, deux cellules étant interposées, l'une sur le circuit artériel, l'autre sur le circuit veineux.

RÉSULTATS

Nous avons traduit, par un tableau et des courbes, l'évolution des différents paramètres sanguins à l'intérieur du territoire musculaire perfusé. Ces données permettent la comparaison du métabolisme du territoire dans les deux conditions qui nous intéressent ici : repos ou activité musculaire de frisson (tableau 3).

Au cours de 8 perfusions de train postérieur de chien, nous avons pratiqué 13 expériences d'injection rapide d'adrénaline et 2 expériences d'injection continue. Les résultats de ces injections montrent :

Sur le débit sanguin : une augmentation de celui-ci qui s'observe aussi bien au chaud que lors du frisson thermique. Il est impossible de dire si cette augmentation est plus nette lors de l'activité qu'en ambiance chaude, les moyennes des différents pourcentages de variation étant à peu près identiques. Cet accroissement du débit sanguin reflète l'action vasodilatatrice de l'hormone médullosurrénale dans le muscle ;

Sur la différence artério-veineuse en acide lactique. Des prises de sang ont été pratiquées, en guise de témoin, dans les deux minutes qui précèdent l'injection. Les effets de celle-ci ont été suivis par des prises faites dans les deux premières minutes après l'injection et dans les deux ou trois minutes suivantes. Les résultats que nous reportons ici, dans le cas des injections rapides, et qui sont consignés dans le tableau 3, correspondent à l'évolution de la lactacidémie

Dose injectée	Débit sanguin en ml/mn Avant } l'injection Après } Variation en %	Diff. A-V d'acide lactique en mg p. 100 Avant } l'injection Après } Variation en %	Sortie d'acide lactique des muscles en mg/mn Avant } l'injection Après } Variation en %
PENDANT LE FRISSON			
30 µg	35 + 14,3 % 40	— 105 — 2	3,6 — 78,3 % 0,8
50 µg	130 + 23,1 % 160	— 15,5 — 3	17,5 — 72,5 % 4,8
55 µg	40 + 20 % 48	— 52 — 1	20,8 — 97,5 % 0,48
60 µg	110 + 13,6 % 125	— 5 — 2,5	5,5 — 43,6 % 3,1
60 µg	105 — 28,5 % 75	— 12,5 — 3,5	13,1 — 80 % 2,6
60 µg	60 + 63,5 % 98	+ 4 + 21	— 2,4 — 20,6
70 µg	60 + 8,3 % 65	— 9,5 — 8,5	5,7 — 3,5 % 5,5

80 μg	55 100	+ 82 %	— +	2,5 2,5	Sortie Rétention	1,37 — 2,5	Sortie Rétention	—
80 μg *	95 250	+ 163 %	— — 11	8,5 11	+ 29,4 %	8,07 27,5	+ 239 %	+
AU CHAUD								
60 μg	61 99	+ 62,3 %	+ —	2 14	Rétention Sortie	Rétention de — 1,2 Sortie de 13,9		+
70 μg	87 180	+ 107 %	— —	0 7		0 12,6		+
80 μg	105 150	+ 43 %	— —	2 4	+ 100 %	2,1 6	+ 12,6 %	+
80 μg	85 60	— 29,4 %	— —	10,5 0,5	— 95,3 %	8,9 0,3	— 96,6 %	—

TABLEAU III

Evolution des différents paramètres à la suite d'une injection I.V. d'adrénaline à l'animal donneur.

¹⁰ Les mesures de débit et les dosages d'acide lactique sont faits 1 minute avant et 2 minutes après l'injection d'adrénaline.

²⁰ Nous avons affecté un signe à la différence artérioveineuse en acide lactique : diff. A-V < 0 = Sortie d'acide lactique du territoire ; diff. A-V > 0 = Rétention d'acide lactique par le territoire.

³⁰ Dans la dernière colonne, on voit figurer les modifications (+ ou —) de la décharge d'acide lactique sous l'effet de l'adrénaline. Le signe + indique une augmentation de la décharge, le signe — en indique une réduction. En cas de rétention, celle-ci est signalée.

artérielle et veineuse à la deuxième minute suivant l'injection. Les phénomènes les plus marquants et permettant de dissocier, du point de vue qui nous intéresse, l'activité de frisson et de repos ont été, en effet, observés à ce moment.

L'injection d'adrénaline, quelle que soit la dose, entraîne, au chaud, un élargissement de l'écart artério-veineux d'acide lactique. On retrouve donc là les résultats classiques des chercheurs précédemment cités, à savoir une sortie accrue d'acide lactique du muscle.

Au froid, lors du frisson thermique, au contraire, ces mêmes injections entraînent dans la grande majorité des cas un pincement de cette différence. Le tableau 3 nous montre que ce pincement est souvent important. L'adrénaline semble donc, au cours de l'activité de frisson, amenuiser la différence des taux sanguins d'acide lactique à l'entrée et à la sortie du territoire. Dans certains cas, cette différence, non seulement se réduit mais encore s'inverse. Cette inversion reflète une teneur artérielle supérieure à la teneur du sang veineux, donc une différence artério-veineuse positive. Ce phénomène représente donc une rétention d'acide lactique par les muscles et ceci, aussi bien lors d'une élévation que d'une diminution du débit sanguin.

Si l'on rapporte les résultats de la différence artério-veineuse au débit sanguin, on constate qu'au chaud il se produit effectivement (dans trois cas sur quatre) une sortie d'acide lactique du territoire, sous l'effet de l'adrénaline. La quantité d'acide lactique sortant de ce territoire représente la somme de l'acide lactique qui y pénètre et de celui qui y est déversé par les muscles sous l'effet glycogénolytique de l'hormone. Nous avons vu que ce résultat était classique et rapporté déjà par de nombreux chercheurs.

Lorsque le train postérieur est le siège d'une activité de frisson, l'excédent d'acide lactique, qui apparaît au chaud sous l'effet de l'adrénaline, non seulement diminue mais encore s'annule et devient parfois négatif, c'est-à-dire qu'il y a alors rétention. En effet, l'augmentation de débit constatée, multi-

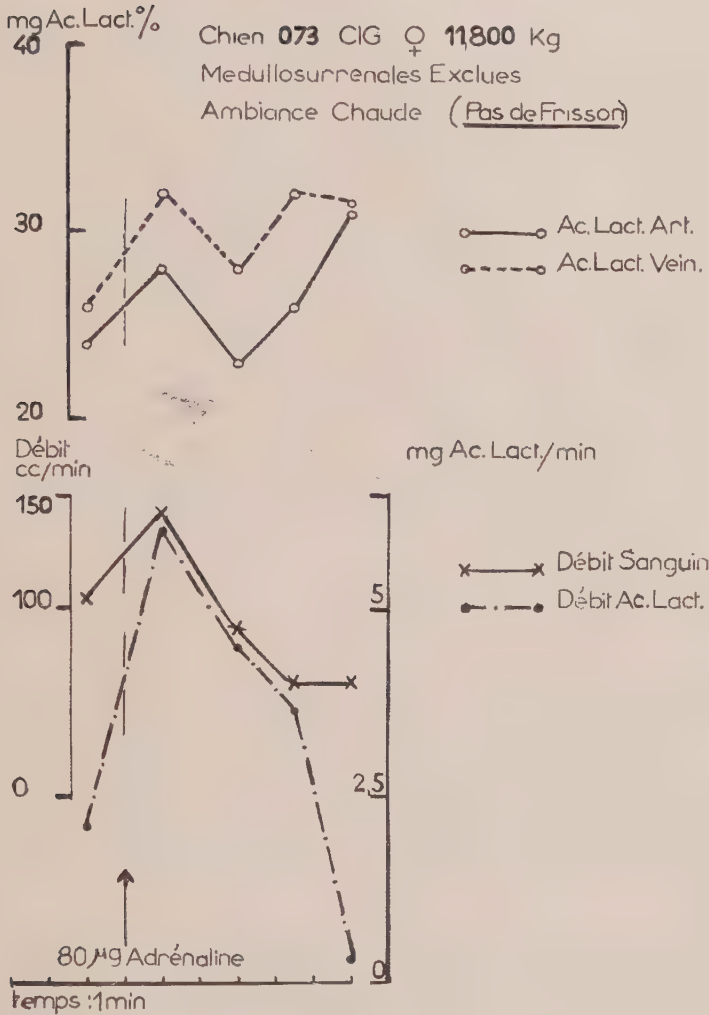


Fig. 12

Evolution des différents paramètres pendant une expérience de perfusion de train postérieur réalisée au chaud, sous l'effet d'une injection de 80 µg d'adrénaline.

On constate un élargissement de la différence A - V en acide lactique qui, rapportée à l'augmentation du débit sanguin, entraîne un accroissement de la sortie d'acide lactique du territoire.

pliée par la diminution de la différence artério-veineuse, aboutit à une réduction de la sortie. *A fortiori*, lorsque la différence artério-veineuse est positive, cette sortie d'acide lactique s'inverse et devient une rétention (fig. 13). Le muscle, non seulement décharge moins d'acide lactique mais encore retient celui qui lui est apporté par l'animal donneur. Le seul cas du tableau où ce résultat n'apparaisse pas, concerne une injection de 80 μ g d'adrénaline (*) qui entraîne, dans les deux premières minutes, une diminution du débit sanguin et une augmentation de la différence artério-veineuse en acide lactique. Or les prises, effectuées dans la cinquième minute après l'injection, montrent une réduction du débit de 45 % par rapport au débit témoin et une inversion de la différence artério-veineuse, donc une rétention d'acide lactique. Celle-ci est, à la cinquième minute, de 2,25 mg/mn, alors qu'avant l'injection le territoire débitait 8,07 mg d'acide lactique par minute. Il semble donc, vu ce résultat, que le phénomène observé n'apparaisse pas à date fixe après l'injection, la latence de l'effet pouvant être plus ou moins longue.

Sur la consommation d'oxygène de ce train postérieur perfusé. Bien que la teneur en oxygène du sang, à l'entrée et à la sortie du territoire musculaire, n'ait pas été mesurée dans toutes les expériences, nous avons généralement pu constater une augmentation de la consommation d'oxygène, sous l'effet de l'hormone. Cette consommation est représentée par le produit de la différence artério-veineuse par le débit sanguin.

Ces premières expériences montrent que cette augmentation, d'origine adrénalinique, de la consommation d'oxygène est dans le même territoire musculaire, lors du frisson thermique, supérieure à celle que l'on observe au cours du repos.

Chien 073 GOW ♀ 17 Kg
Médullosurrénales Exclues
Ambiance Froide (pendant le Frisson)

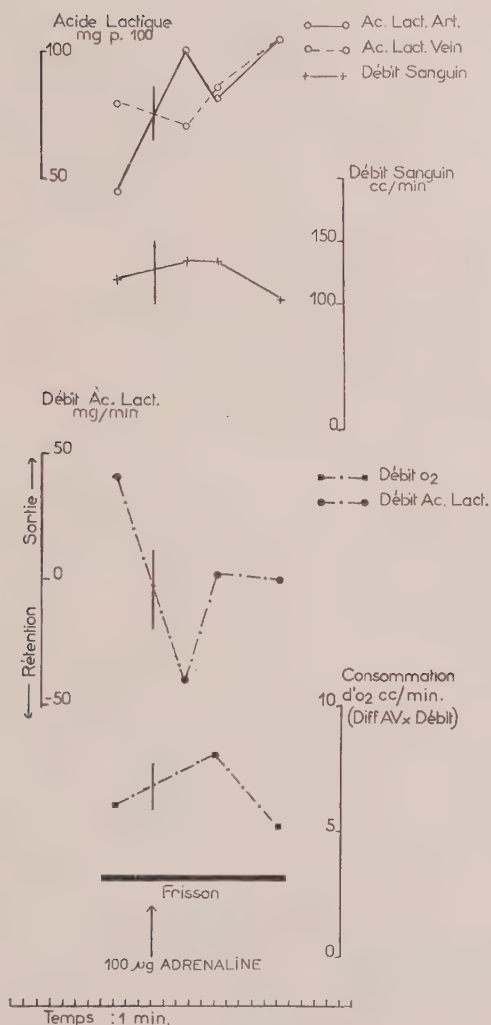


Fig. 13

Evolution des différents paramètres pendant une expérience de perfusion de train postérieur réalisée lors du frisson thermique, sous l'effet d'une injection de 100 µg d'adrénaline.

On constate une inversion de la différence A - V en acide lactique qui, rapportée à l'augmentation du débit sanguin, entraîne non seulement une diminution de la décharge d'acide lactique par les muscles mais encore une rétention de celui-ci. L'adrénaline entraîne dans ce territoire une forte augmentation de la consommation d'oxygène.

Chien 073 TOU ♀ 13 Kg
Médullosurrénales Exclues

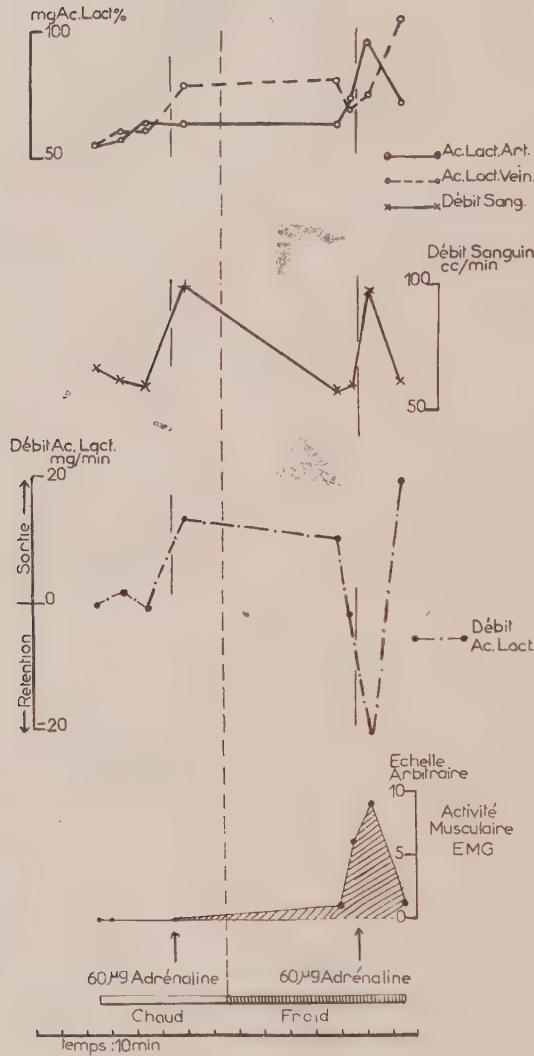


Fig. 14

Evolution des différents paramètres pendant une expérience de perfusion de train postérieur réalisée au chaud et lors du frisson. Alors qu'une injection de $60 \mu\text{g}$ d'adrénaline entraîne un élargissement de la différence A - V en acide lactique et ainsi une augmentation de la sortie de ce métabolite, la même injection pendant l'activité de frisson entraîne une rétention de l'acide lactique par le territoire, due à l'élargissement d'une différence A-V déjà inversée avant l'injection.

A noter l'augmentation du débit sanguin par l'adrénaline identique dans les deux cas.

Le tracé inférieur indique l'activité musculaire de frisson enregistrée à l'EMG et appréciée de façon arbitraire.

Exp. du 2.7 62
Chien VIT 0711 ♀ 16 Kg
Médullosurrénales Exclues

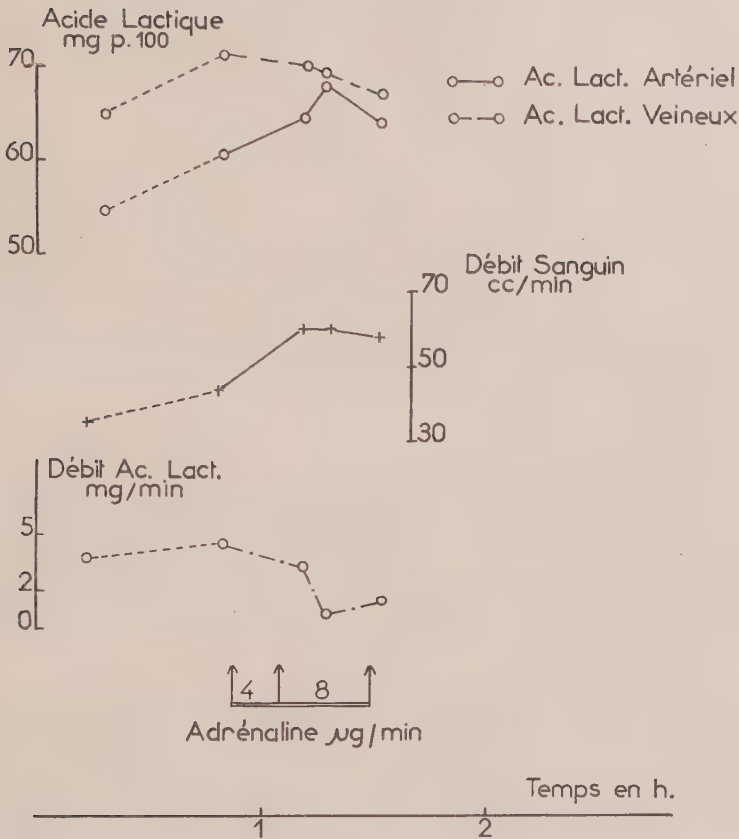


Fig. 15

Evolution des différents paramètres pendant une expérience de perfusion de train postérieur réalisée PENDANT LE FRISSON, sous l'effet d'une perfusion d'adrénaline aux doses de 4 et 8 $\mu\text{g}/\text{mn}$.

L'adrénaline entraîne un pincement de la différence A - V en acide lactique et, du fait de l'augmentation du débit sanguin, une rétention d'acide lactique par les muscles.

ANALYSE DES RÉSULTATS

Ces quelques résultats ne représentent qu'un travail préliminaire, un grand nombre d'expériences étant, en effet, nécessaire pour saisir des phénomènes aussi complexes que ceux qui peuvent se dérouler dans un territoire musculaire restreint et dans de telles conditions expérimentales.

La comparaison des effets de l'adrénaline sur la lactacidémie différentielle, à l'entrée et à la sortie d'un territoire musculaire, dans les deux conditions de repos et d'activité musculaire de frisson, nous a montré une augmentation de la décharge d'acide lactique au chaud et une diminution de celle-ci lorsqu'il existe une activité. Ces données proviennent d'une augmentation du débit sanguin accompagnée soit d'un élargissement, soit d'un pincement de la différence artérioveineuse en acide lactique, sous l'effet de l'hormone.

Il est possible de faire, dès l'abord, une réserve quant à ces résultats, du fait des conditions dans lesquelles nous nous sommes placé. En effet, l'anesthésie rend le frisson difficile à apparaître d'une part, et, d'autre part, le choc opératoire et la chute de la tension artérielle qui en résulte, sont des facteurs quelque peu extraphysiologiques.

D'autre part, dans la transcription des résultats correspondant au tableau 3, nous avons choisi, parmi les prélèvements faisant suite à l'injection, ceux qui ont été faits dans un délai de deux minutes. Ce choix peut paraître arbitraire, il correspond à la période où le phénomène observé nous a paru le plus caractéristique. Seules, dans ce genre d'expériences, des injections lentes d'adrénaline, et un dosage continu, permettront d'apprécier le plus fidèlement possible le moment de l'effet maximum et la latence éventuelle. Bien que le dosage soit fait à l'entrée et à la sortie, et que les variations constatées concernent uniquement le territoire considéré, il faut reconnaître que l'injection étant faite à l'animal donneur, l'hormone agit également au niveau du foie de ce dernier et qu'elle peut subir à ce niveau un certain degré d'inactivation

d'une part, et déclencher, d'autre part, une glycogénolyse avec décharge de glucose dans le circuit de perfusion, ce glucose pouvant intervenir comme métabolite concurrent de l'acide lactique au niveau du muscle. Les mesures systématiques de la glycémie pratiquées au cours de ces expériences, aussi bien dans le sang afférent que dans le sang efférent, ne permettent cependant pas d'attribuer au taux de glucose un rôle de ce genre dans l'interprétation des phénomènes observés.

Nous constatons, lors du frisson, une baisse de la différence artério-veineuse en acide lactique, qui entraîne une diminution de la sortie, accentuée par l'augmentation du débit sanguin. Il faut noter d'ailleurs que cette augmentation de débit est la même dans les deux conditions expérimentales. On peut donc difficilement invoquer l'effet circulatoire et une meilleure irrigation et oxygénation du territoire à l'origine de ces observations faites au froid. Il est classique, certes, après les travaux de REIN (1931), d'attribuer à l'adrénaline une action vasoconstrictrice dans les conditions de repos et vasodilatatrice dans le muscle en état d'activité. Une telle différence d'action aurait pu expliquer le sort de l'acide lactique dans ces deux conditions. En fait, les modifications circulatoires sont identiques et il n'y a pas lieu de retenir ce mécanisme vasculaire. Encore faut-il noter, que si la masse musculaire a un rôle prépondérant dans le métabolisme proprement dit du territoire perfusé, du point de vue purement vasculaire, la peau subit des modifications vasomotrices importantes dans les deux conditions et dans un sens qui peut différer de celui qui affecte le muscle. Les doses injectées au donneur sont relativement élevées, encore que la quantité d'hormone injectée se répartisse, en fait, dans un animal entier. On pourrait ainsi s'attendre à avoir une vasoconstriction dans le territoire perfusé, la vasodilatation étant l'apanage des doses faibles d'adrénaline (BOCK et coll., 1955, GRIFFIN et coll., 1954). Mais, bien que l'adrénaline soit plus vasodilatatrice dans le muscle que dans la peau (litt. in CHATONNET et VIAL, 1957), l'augmentation de débit constatée peut résulter d'un mécanisme purement passif, découlant de l'hypertension artérielle que cause cette amine. En fait, il existe une vasodilatation

dans le membre sous l'effet de l'hormone, cette vasodilatation devant être d'autant plus marquée au niveau du muscle, que la peau est plus ou moins épargnée par ce phénomène. En faveur d'un effet vasodilatateur actif de l'adrénaline et indépendant de la tension artérielle, il faut noter que l'on part d'un état de vasoconstriction initiale dans le territoire étudié, état classiquement observé dans les expériences de perfusion. L'adrénaline entraîne, par ailleurs, toujours une vasoconstriction cutanée (CELANDER, 1954, GREEN et coll., 1954, GRIFFIN et coll., 1954, CHATONNET et VIAL, 1957).

Les débits sanguins étant les mêmes dans les deux conditions, la baisse de la sortie d'acide lactique au froid est donc plus à relier à la différence artério-veineuse qu'au débit lui-même. Le phénomène marquant est donc la modification de la différence artério-veineuse en acide lactique, phénomène d'origine musculaire, la peau intervenant assez peu dans les échanges métaboliques. Le territoire perfusé comporte, certes, à la fois des muscles à métabolisme plutôt anaérobie et d'autres à métabolisme plutôt aérobie et, de ce fait, la différence artério-veineuse d'acide lactique reflète un bilan de l'ensemble. Mais cette méthode exclut une éventuelle utilisation par un groupe musculaire de l'acide pyruvique rejeté par un autre groupe, comme cela pourrait être le cas chez l'animal entier où il y a recirculation de ce métabolite. Si l'on oppose le métabolisme de ces deux types de muscles, nos résultats traduisent, certes, un bilan de l'ensemble mais ils éliminent une interférence possible entre les deux activités élémentaires. Il y aurait, au froid, à l'intérieur du territoire, au moins pour certains muscles, utilisation de plus d'acide pyruvique que ce territoire n'en forme par glycogénolyse et donc prélèvement sur le sang artériel.

Une autre question se pose, celle d'un accroissement de l'activité musculaire que l'adrénaline pourrait susciter, indépendamment de son action périphérique, par atteinte éventuelle des centres nerveux de la moelle lombo-sacrée, dont l'exclusion circulatoire peut prêter à discussion. Le train postérieur perfusé peut comprendre, soit par vascularisation directe, soit par vascularisation anastomotique, un segment

médullaire lombo-sacré, dont on sait que l'activité autonome peut se manifester sous forme de frisson (TANCHE et coll., 1962), susceptible, d'ailleurs, d'être renforcé par l'adrénaline (CHATONNET, non publié). L'hormone pourrait alors agir sur cette portion de la moelle et déterminer une augmentation de l'activité responsable d'une utilisation accrue de matériaux énergétiques et en particulier d'acide pyruvique. Plusieurs essais de délimitation du territoire perfusé par injection de bleu de méthylène, ne nous ont montré aucune atteinte de cette portion du rachis. De plus, l'animal receveur possède sa sécrétion d'adrénaline intacte et, sous l'action du froid, cette sécrétion augmente. Les centres nerveux sont donc déjà soumis à l'action continue de cette hormone, en particulier, la moelle lombo-sacrée, et l'adrénaline injectée ne pourrait avoir qu'une action très réduite.

Tout renforcement d'activité ne peut être que le reflet d'une augmentation des combustions à la périphérie, dans le muscle, et non une cause de celle-ci. L'organe responsable de cette diminution de la sortie d'acide lactique du territoire perfusé est donc le muscle et l'on doit admettre que ce dernier est le siège d'une utilisation accrue de matériaux à trois atomes de carbone, sous l'effet de l'hormone médullosurrénale.

Si l'on essaie de rattacher ces résultats aux observations précédemment faites par CHATONNET et coll. (1962), d'un important accroissement de la consommation d'oxygène sous l'effet de l'adrénaline, chez l'animal qui frissonne, on peut noter que dans les conditions du train postérieur perfusé, l'adrénaline suscite également un accroissement de la consommation d'oxygène, de façon plus nette au froid qu'au chaud. On peut penser qu'une part de cet accroissement est liée à l'utilisation de l'acide pyruvique sanguin par le muscle squelettique en activité, utilisation mise en évidence dans ce travail. Le nombre insuffisant des résultats ne permet pas, cependant, de préciser l'importance du phénomène. Il reste à démontrer de façon plus précise la relation de cause à effet entre les deux phénomènes : action sur l'acide lactique et sur la consommation d'oxygène dans les conditions de chaud et de froid.

CHAPITRE V

DISCUSSION

Le problème que nous étudions est celui des relations existant entre l'adrénaline et la lactacidémie dans les deux conditions de repos et de frisson thermique. Il y a donc nécessité d'analyser les effets de l'adrénaline sur la lactacidémie dans les conditions de chaud, mais aussi de voir l'action du froid seul sur ce paramètre avant de déterminer quel peut être le rôle de l'adrénaline, endogène ou injectée, sur les modifications du taux d'acide lactique sanguin causées par l'exposition au froid.

Cette étude a été faite essentiellement sur la lactacidémie artérielle. Le choix du sang artériel se justifie par le fait que le sang veineux reflète un métabolisme local assez variable et contingent. Pour éliminer toute cause d'erreur, il faudrait alors s'adresser au sang veineux mêlé, mais les difficultés de cathétérisme des gros troncs veineux rendent le choix de la ponction artérielle plus justifiable. L'effet de l'injection de l'adrénaline est bien connue en l'absence du frisson. C'est l'hyperlactacidémie adrénalinique que nous avons vu être une donnée classique. Mais cet effet résulte, dans tous les cas, d'une surcharge hormonale et ainsi reflète des conditions artificielles. En effet, une adrénalinémie accrue est, du moins lorsque l'animal est au repos le plus complet, ou, d'une façon plus générale, lorsqu'il y a absence de facteurs adrénalino-sécréteurs (émotion, peur...) une condition extraphysiologique. On peut alors se demander quelle est la signification de cette hyperlactacidémie que cause l'hormone, par le mécanisme de la glycogénolyse, puisqu'elle est réalisée dans des conditions où l'adrénalino-sécrétion est normalement absente.

En revanche, lors de l'exposition au froid, l'agression que représente la chute de la température ambiante déclenche

chez l'animal une sécrétion active de l'hormone médullosurrénale et c'est dans ces conditions qu'il faut étudier ce rôle de l'adrénaline. Nous avons vu que quelques auteurs avaient envisagé l'étude de la lactacidémie au froid mais *l'effet propre du frisson, en l'absence d'adrénaline* méritait une étude plus attentive. Il y a alors lieu d'éliminer la sécrétion endogène, ce qui n'a pas été pratiqué par nos devanciers.

Cette suppression de la sécrétion endogène, nous l'avons réalisée par combinaison d'une sympathectomie abdominale bilatérale à l'ablation totale d'une glande et du curetage de la médullaire de l'autre glande. Cette technique permet de supprimer totalement la sécrétion d'adrénaline (CANNON et coll., 1929). Ces auteurs ont montré que les agressions (peur, colère, froid...) entraînant chez le chat normal une décharge d'adrénaline objectivée par la contraction de la membrane nictitante, la fréquence du cœur énérvé et l'hyperglycémie, restent chez le chat ainsi opéré sans effet. De même, PARTINGTON (1936) n'observe pas de contraction de la membrane nictitante après diverses agressions, et en particulier le froid, chez le chat qui a subi une ablation de la surrénale droite, énérvation de la surrénale gauche et section de la chaîne sympathique de ce côté avec résection du ganglion cervical supérieur droit. BLOOM et RUSSEL (1955), étudiant les effets de l'adrénaline sur le métabolisme glucidique, constatent que si le choc insulinique est capable d'entraîner une hyperlactacidémie par sécrétion d'adrénaline chez le rat normal, cette aggression est sans effet si l'on a au préalable réalisé une ablation des surrénales. L'insuline est alors incapable, par l'hypoglycémie qu'elle déclenche, de stimuler une sécrétion d'adrénaline, puisque l'on a enlevé le support anatomique de celle-ci. Ces auteurs en déduisent que la seule source d'adrénaline possible est représentée par la médullosurrénale.

Certes, il est encore possible, chez nos animaux, d'observer une sécrétion de catécholamines mais il s'agit alors essentiellement de noradrénaline émise par les extrémités sympathiques intactes, et l'on sait que cette dernière a des effets métaboliques bien moins importants que ceux de l'adrénaline.

Cette technique de suppression de l'adrénaline endogène permet donc de dissocier l'action de cette hormone de celle du frisson seul sur la lactacidémie. L'étude statistique faite sur les deux catégories d'animaux montre que le frisson ne modifie pas la lactacidémie, tout au moins dans une marge de dépense énergétique assez étendue. Les résultats signalés dans la littérature indiquant une hyperlactacidémie (GROSSE-BROCKOFF et SCHOEDEL, RONZONI) concernent des expériences de lutte contre le froid extrêmement sévère. Certains résultats de ce laboratoire indiquent d'ailleurs une possibilité d'hyperlactacidémie pour des frissons extrêmes, cette décharge d'acide lactique se faisant aussi bien chez l'animal sans médullosurrénales que chez l'animal entier. Il s'agit alors d'une activité de frisson extrêmement intense mais, d'une façon générale, l'animal règle encore sa température centrale. On peut donc définitivement éliminer dans l'interprétation de tous nos résultats une hypothermie susceptible de freiner les processus chimiques et d'empêcher ainsi la juste appréciation de phénomènes métaboliques.

En fait, il semble que tant que la thermogénèse de réchauffement n'a pas atteint six à sept fois la valeur du métabolisme basal, le frisson n'entraîne pas d'hyperlactacidémie (CHATONNET, non publié). Nous sommes ainsi entièrement en accord avec HART et HEROUX qui n'observent pas d'augmentation du taux d'acide lactique lors du frisson à un taux de dépense énergétique où, à l'opposé, le travail musculaire entraîne une décharge de ce métabolite.

Il est en effet difficile, lorsqu'on aborde l'étude de l'activité musculaire de frisson sous l'angle de la lactacidémie et, accessoirement, de la consommation d'oxygène, de ne pas comparer cette contraction musculaire particulière à l'exercice musculaire ordinaire. On sait qu'il n'y a pas d'hyperlactacidémie au cours d'un exercice de puissance faible ou modérée (CAMPBELL et coll., 1920; BOCK et coll., 1928; MARGARIA et coll., 1933; ASMUSSEN et NIELSEN, 1946). D'autre part, ces derniers auteurs ont montré que l'hyperlactacidémie n'est pas fonction de la dépense énergétique totale de l'organisme, mais essentiellement

du degré d'oxygénation locale. Ainsi, la contraction d'un petit groupe musculaire développant une consommation d'oxygène faible est-elle capable d'élever fortement la lactacidémie alors que la contraction d'un nombre de muscles plus important n'entraînera pas cette augmentation, même pour une calorification bien supérieure pour l'ensemble de l'organisme (ASMUSSEN et NIELSEN). Or, le frisson thermique est une activité de siège très étendu, les masses musculaires entrant en jeu étant très importantes et très dispersées dans l'organisme. C'est, peut-être, en fonction de ce caractère spécial du frisson qu'il faut envisager l'absence d'hyperlactacidémie.

On peut donc admettre que, lors du frisson, il y a un ajustement parfait entre la glycogénolyse et les oxydations terminales. Tout dérèglement de cet ajustement entraînerait soit une hyperlactacidémie (glycogénolyse > oxydations), soit une hypolactacidémie (oxydations < glycogénolyse) tendant à la disparition de tout le stock d'acide lactique sanguin. L'égalité entre ces deux facteurs n'est, comme dans le travail musculaire d'ailleurs, respectée que pour des exercices d'une puissance relativement modérée.

*
* *

Les effets de l'adrénaline sur la lactacidémie dans les conditions de neutralité thermique étant vus, ainsi que ceux du frisson seul sur ce même paramètre, il nous est possible d'aborder l'étude des *effets combinés de l'adrénaline et de l'activité musculaire de frisson sur le taux d'acide lactique sanguin*. C'est en effet, là, le problème que nous avons envisagé.

Nous avons admis, dans ce travail, que l'acide lactique reflétait le taux de l'acide pyruvique, métabolite intermédiaire normal de la dégradation des glucides. Il en est ainsi dans les conditions normales du fait de l'équilibre existant entre ces deux éléments à trois atomes de C. La notion de « lactate en excès » (HUCKABEE) introduit un élément de discordance, la formation d'acide lactique l'emportant sur la formation d'acide pyruvique, cette éventualité relevant d'un fonctionnement

plus ou moins anaérobie. Le frisson, par lui seul, pas plus que les conditions de repos, ne représente ces conditions. Mais, en outre, selon GREENE (1961), l'adrénaline elle-même pourrait agir sur cet équilibre en faveur de l'augmentation des lactates aux dépens des pyruvates et cet auteur rattache ce déplacement à un déficit, sous l'influence de l'hormone, en oxygène moléculaire, par rapport aux besoins, action rejoignant les conditions d'anaérobiose précédentes. Il paraît donc justifié, en première approximation, de considérer les lactates sanguins comme le surcroît de glycogénolyse par rapport aux oxydations.

Une injection suffisamment forte d'adrénaline peut, dans tous les cas entraîner une hyperlactacidémie par excès de glycogénolyse, pendant le frisson. Or, chez l'animal normal, l'adréalinosecrétion déclenchée par le froid n'aboutit pas à une hyperlactacidémie. Celle-ci n'apparaît pas pour les froids modérés mais seulement pour les froids qui par eux-mêmes impliquent une insuffisance des processus oxydatifs. Il faut donc penser que la sécrétion d'adrénaline est adaptée de telle façon qu'un décalage entre glycogénolyse et oxydations n'ait pas lieu de son chef dans les conditions normales de frisson.

L'ensemble de nos résultats obtenus, soit au cours de perfusions d'adrénaline chez l'animal médullosurrénalectomisé chronique, soit au cours d'injections, brèves ou continues, dans un train postérieur, amène à la conclusion que l'adrénaline est moins hyperlactacidémisante en présence du frisson qu'au chaud et qu'elle diminue la sortie d'acide lactique du territoire musculaire qui frissonne ou même que ce territoire retient le métabolite.

Les expériences sur l'animal entier représentent des conditions plus normales. Elles ont été réalisées en nombre suffisant pour permettre une appréciation valable des phénomènes observés. Ces expériences se basent, par contre, uniquement sur la teneur du sang artériel en acide lactique, considérée comme le reflet du décalage existant entre glycogénolyse et oxydations, si l'on écarte la resynthèse, possible en particulier au niveau du foie et l'élimination urinaire, phénomènes qui

n'ont pas lieu de varier en fonction de la température. Ce type d'expériences montre une moindre hyperlactacidémie adrénalique au froid qu'au chaud. Nous avons même pu constater que dans certains cas l'adrénaline entraîne une chute du taux d'acide lactique telle que celui-ci devient inférieur au taux témoin avant l'injection (fig. 5). On peut considérer, en effet, chez l'animal entier, qu'une élévation de la lactacidémie résulte d'une accumulation de ce métabolite dans le volume sanguin circulant. S'il en est ainsi, toute diminution de la pente de la courbe d'élévation correspond à une réduction de la décharge lactique et *toute descente de la courbe de lactacidémie correspond à une rétention puisque alors il y a moins d'acide dans le sang en fin d'expérience qu'avant le début de la perfusion.*

Ce qu'apportent en plus les expériences du train postérieur perfusé, c'est une localisation du phénomène, mais les variations que l'on observe résultent toujours du même décalage glycogénolyse-oxydations. Dans ce type d'expériences, le foie et les autres processus d'élimination sont exclus.

Quel que soit le type d'expérience réalisé, on constate, soit un défaut de l'élévation habituelle de l'acide lactique, soit une rétention de ce métabolite, sous l'effet de l'adrénaline, lors du frisson. Il existe toujours un déficit de la lactacidémie par rapport à ce que l'on attend, au vu des résultats de l'injection de l'hormone à la neutralité thermique.

Ce phénomène est plus ou moins marqué selon le type d'expérience, mais en ce qui concerne le train postérieur perfusé, cette rétention ne peut, en aucun cas, être attribuée au foie.

D'une façon générale, les modifications de la lactacidémie que l'on peut observer sont dues au décalage glycogénolyse-oxydations, celui-ci pouvant, suivant le cas, entraîner, soit une élévation, soit une diminution du taux d'acide lactique.

S'il s'agit d'une élévation de la lactacidémie, donc d'un accroissement de la décharge musculaire, ce phénomène peut être attribué, soit à un excès de glycogénolyse par rapport aux oxydations, soit à un défaut d'oxydation par rapport à une glycogénolyse normale.

L'excès de glycogénolyse s'observe dans le cas de l'injection d'adrénaline au chaud. Il s'agit, nous l'avons vu, dans ces conditions, d'une surcharge hormonale ne correspondant pas à des conditions physiologiques, donc d'un état artificiel. De ce fait, on peut se demander qu'elle est la signification physiologique d'une telle hyperlactacidémie, d'autant plus que l'adrénaline n'est pas normalement sécrétée dans ce cas. On peut, certes, imaginer une sécrétion d'adrénaline en l'absence de frisson thermique, par exemple, dans l'émotion ou la peur. Mais ces états préparent une réaction, soit de fuite, soit d'attaque, comportant une recrudescence d'activité motrice et peuvent même s'accompagner de réactions motrices spécifiques (frisson émotif) qui les opposent aux conditions au cours desquelles l'observation de l'hyperlactacidémie adrénalinique est faite classiquement. Nous considérons donc que cette hyperlactacidémie adrénalinique, telle qu'elle est habituellement observée, correspond à des conditions extraphysiologiques.

Le défaut d'oxydations par rapport à la glycogénolyse correspond, lui aussi, à des conditions peu naturelles. L'hyperlactacidémie peut résulter d'un état d'anoxie d'origine quelconque. Un exercice musculaire peut également dépasser les capacités d'oxydation, mais à un niveau de dépense excessif.

Nos résultats sont à rapporter à un frisson, somme toute, modéré et correspondent à une diminution de la décharge d'acide lactique ou à une rétention de celui-ci par le muscle. Ce défaut d'acide lactique peut être dû à une insuffisance de la glycogénolyse par rapport aux oxydations ou à une prépondérance des oxydations par rapport à la glycogénolyse, sous l'effet de l'adrénaline.

L'interprétation du mécanisme d'action de l'adrénaline peut différer du tout au tout selon la façon dont on envisage cette intervention de la glycogénolyse adrénalinique au cours de l'activité musculaire de frisson. Il faut remarquer, en effet, que nous sommes dans les conditions d'un frisson thermique impliquant, par lui-même, une certaine glycogénolyse d'activité. Si l'on fait intervenir, en plus du frisson, l'hormone

médullosurrénale, le muscle, en présence de ces deux facteurs de glycogénolyse, peut, soit être le siège d'une addition de ces deux effets, soit d'une substitution de l'un par l'autre. Il apparaît impossible que l'adrénaline puisse entraîner une baisse de la glycogénolyse puisque l'activation de la phosphorylase représente son action métabolique la mieux établie. On peut, à l'extrême, imaginer une substitution totale des effets glycogénolytiques, et en ce cas le taux de la glycogénolyse résultante se maintient au niveau antérieur. Il est plus probable qu'une certaine augmentation de ce processus survient. Cependant, quoi qu'il en soit, même si l'on n'admet aucune augmentation, même dans ce cas le plus défavorable, la baisse constatée de la sortie d'acide lactique ne peut se concevoir que si les oxydations, et en particulier de l'acide pyruvique, s'accroissent. Cet accroissement dépend alors d'une action directe de l'hormone (fig. 16).

On pourrait envisager aussi l'hypothèse d'une limitation des oxydations par la limitation de la fourniture de matériaux énergétiques, celle-ci étant conditionnée, du point de vue glucidique, par la glycogénolyse. Un surcroît de glycogénolyse permettrait alors un surcroît de combustions terminales. Mais on sait que le niveau des oxydations est commandé par les mécanismes de la contraction proprement dite et qu'une glycogénolyse excédentaire, telle que celle qui se produit au chaud n'entraîne justement pas d'utilisation accrue, si ce n'est le coût de la resynthèse de glycogène au niveau du foie et une augmentation de l'activité cardiaque.

D'autre part, s'il y avait insuffisance de la glycogénolyse, un apport de lactates et de pyruvates exogènes à l'animal qui frissonne devrait rétablir le décalage et renforcer la consommation d'oxygène. Des expériences faites dans ce sens au laboratoire (CHATONNET non publié) n'ont pu montrer une augmentation de la dépense énergétique du chien au cours d'une thermogénèse maxima de lutte contre le froid. Par ailleurs, on sait que la noradrénaline a un pouvoir d'accroissement de cette thermogénèse maxima équivalent à celui de l'adrénaline (GUIEU). Or, la noradrénaline est pratiquement dépourvue d'effet glyco-

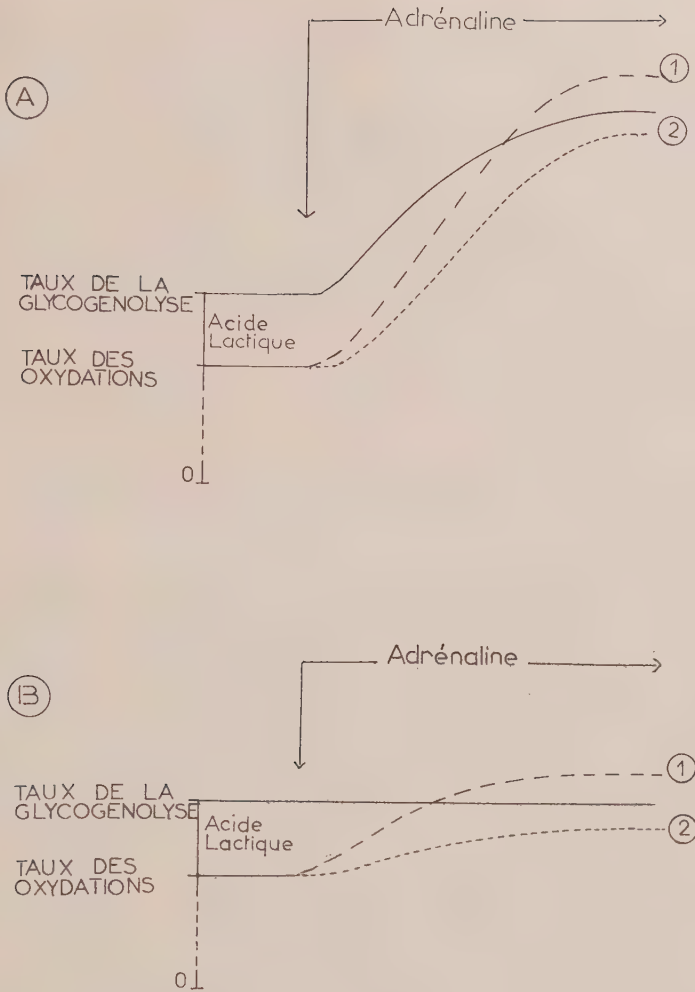


Fig. 16

Schéma montrant, en fonction des résultats, l'augmentation des oxydations sous l'effet de l'adrénaline pendant le frisson.

A : cas d'une augmentation de la glycogénolyse par addition de la glycogénolyse adrénalinique à la glycogénolyse d'activité, liée au frisson.

B : cas d'une substitution entre les deux modes de glycogénolyse. On peut alors admettre que la glycogénolyse résultante n'est pas modifiée.

Courbe 1 : augmentation des oxydations par l'adrénaline, traduite par une rétention d'acide lactique.

Courbe 2 : augmentation des oxydations par l'adrénaline traduite par une diminution de la décharge d'acide lactique.

généolytique. On conçoit donc mal que l'adrénaline agisse en réalisant entre glycogénolyse et oxydations un décalage défavorable au premier de ces deux processus. Certes, on pourrait imaginer l'insuffisance de la glycogénolyse lorsque l'activité musculaire est maxima et fait appel à toutes les ressources possibles en matériaux énergétiques, mais nos expériences ne se situent pas dans les conditions d'activité aussi importante et, d'autre part, il faut noter que glycogénolyse et oxydations sont assez bien adaptées dans une marge très étendue de niveaux énergétiques. Et même, si l'on considère ces niveaux d'activité musculaire maxima, c'est en général une décharge d'acide lactique et donc un excès de glycogénolyse qui survient dans ces conditions.

On peut donc écarter l'hypothèse d'une insuffisance de glycogénolyse pour expliquer nos résultats et l'on est conduit à faire appel à un renforcement par l'adrénaline des processus oxydatifs. Que la glycogénolyse soit augmentée ou reste stationnaire une réduction de la sortie de lactates ne peut correspondre qu'à une augmentation des oxydations, diminuant ainsi l'écart existant entre les niveaux des deux processus (courbe 2 de la figure 16). *A fortiori*, lorsque le territoire musculaire exerce une rétention des matériaux à trois atomes de C, le niveau des oxydations accrues par l'adrénaline dépasse le niveau de la glycogénolyse (courbe 1 de la figure 16).

Ce renforcement existe-t-il aussi dans les conditions de chaud ? Cela paraît déjà improbable sur la seule considération de l'hyperlactacidémie qui se développe, sans restriction, dans ces conditions. La glycogénolyse ne pouvant pas être entravée par ces conditions, il faut penser que le niveau d'utilisation est effectivement plus bas, ce qui se conçoit facilement en l'absence d'activité, si l'on néglige la dépense énergétique suscitée par l'hormone médullosurrénale au niveau de l'appareil circulatoire. Cette déduction rejoint les observations antérieures montrant que l'adrénaline n'augmente de façon importante les combustions qu'au niveau de la thermogénèse maxima de lutte contre le froid, chez le chien, c'est-à-dire lorsqu'il existe une certaine activité musculaire.

*
* *

Il existerait, dans ce cas, un parallélisme des effets de l'adrénaline sur l'utilisation des glucides et la dépense énergétique totale, les deux phénomènes étant sous la dépendance d'un niveau d'activité musculaire préalable. Cette condition imposée à l'efficacité de l'adrénaline dans son intervention sur les oxydations amène à l'opposer à l'action calorigénique classique de l'hormone, observée dans les conditions de repos. Le supplément d'oxydations pourrait permettre un niveau d'activité plus élevé.

Une telle augmentation de l'utilisation pourrait relever de l'action vasculaire de l'adrénaline, en accroissant l'irrigation des muscles, et ceci, d'autant plus que l'effet vasodilatateur s'exerce de façon prépondérante dans les condition d'activité (REIN). Une meilleure irrigation pourrait, en effet, favoriser l'apport d'oxygène et de matériaux énergétiques lorsque l'utilisation est à un niveau très élevé. En fait, les résultats obtenus dans les perfusions de train postérieur ne peuvent s'accorder avec cette interprétation puisque l'augmentation de débit dans le territoire survenait de la même façon au froid qu'au chaud. L'importance de ces phénomènes vasculaires n'est pas à écarter pour autant. Un moyen d'étude consisterait à comparer l'effet de diverses amines sympathicomimétiques dont les actions vasculaires et métaboliques diffèrent de celles de l'adrénaline. D'autre part, de nombreuses comparaisons ayant été faites sur les propriétés de ces différentes amines sur glycogénolyse, consommation d'oxygène, effets vasculaires et contraction musculaire (ELLIS, LUNDHOLM et MOHME-LUNDHOLM, GINSBURG et COBBOLD) une possibilité de dissociation est à rechercher pour expliquer les effets observés.

Reste l'hypothèse d'une action de l'adrénaline apparentée à un « excess lactate » (GREENE, 1961), par altération du rapport $\frac{DPNH_2}{DPN}$, effet lié à un certain degré d'anoxie qui paraît étranger aux conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes placé (frisson et repos).

*
* *

L'adrénaline favorise la disparition de l'acide lactique chez l'animal entier comme dans un territoire musculaire restreint. Ce métabolite, souvent considéré, au moins dans la phase sanguine, comme un déchet, est donc, même à ce niveau, facilement utilisable et la sécrétion d'adrénaline se produisant dans les conditions d'activité favorise aussi bien sa libération que son utilisation. Il semble d'ailleurs que, du moins en ce qui concerne le frisson thermique, la décharge d'adrénaline soit adaptée aux besoins.

Une accumulation d'acide lactique, accompagnée d'une élimination urinaire importante et d'un travail de resynthèse hépatique, correspondrait à un gaspillage de matériaux énergétiques et à un déplacement de réserves au profit du foie et aux dépens des muscles qui, justement, sont soumis à une dépense déjà accrue et dont les propres réserves leur sont particulièrement utiles, dans ces conditions d'activité.

CONCLUSIONS

Ce travail est une étude comparative de l'action de l'adrénaline sur le métabolisme glucidique, et plus particulièrement sur la lactacidémie, lors du repos et lors de l'activité de frisson thermique, chez le chien.

Avant de réaliser une surcharge hormonale, on compare la valeur de la lactacidémie chez des animaux normaux et chez des animaux sans médullosurrénales chroniques, en fonction de la température ambiante : la médullosurrénalectomie abaisse le taux de l'acide lactique sanguin ; le frisson thermique est sans effet sur ce paramètre.

Au cours d'expérience de restitution, et même de surcharge en hormone chez des animaux privés de leur sécrétion endogène, on constate que l'adrénaline, si elle détermine au repos l'hyperlactacidémie habituelle, n'entraîne, au froid, qu'une augmentation nettement plus faible du taux d'acide lactique. Le frisson, par lui-même, réduit donc la décharge d'acide lactique dans le courant sanguin.

Afin de localiser cet effet directement au niveau du muscle, on réalise des expériences d'irrigation d'un territoire musculaire (train postérieur). L'injection d'adrénaline dans le circuit de perfusion, au lieu d'augmenter, comme elle le fait au repos, la sortie d'acide lactique des muscles, détermine, au froid, une diminution de cette sortie, voire même une rétention du métabolite.

L'ensemble de ces résultats conduit à considérer l'acide lactique circulant non comme un déchet, mais comme un métabolite facilement utilisable et que, seules, les conditions extra-physiologiques peuvent déterminer une surcharge importante de ce dernier.

Il est, d'autre part, difficile d'imaginer une diminution du pouvoir glycogénolytique de l'adrénaline dans les conditions de frisson thermique. L'hypothèse d'un renforcement des oxydations d'activité par l'hormone doit être soulevée.

Vu, LE DOYEN :
J.-F. CIER.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
H. HERMANN.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 11 Juin 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL
DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

Les chiffres suivant le nom du périodique indiquent successivement l'année, le tome, la première et la dernière page de l'article.

Les chiffres entre parenthèses () à la fin de chaque référence renvoient aux pages dans lesquelles sont cités les articles en question.

- ALPERT (N. R.), ROOT (W. S.). — Relationship between excess respiratory metabolism and utilization of intravenously infused sodium racemic lactate and sodium L (—) lactate. *Am. J. Physiol.*, 1954, 177, 455-462 (19).
- ALWOOD (M. J.), COBBOLD (A. F.). — Lactic acid release by intra-arterial adrenaline infusions before and after dibenylamine, and its relationship to blood flow changes in the human forearm. *J. Physiol.*, London, 1961, 157, 328-334 (18).
- ARAKI (T.). — Ueber die Bildung von Milchsäure und glycolose im Organismus bei Sauerstoffmangel. *Ztsch. f. Physiol. Chem.*, 1892, 16, 453-459 (30).
- ASMUSSEN (E.), NIELSEN (M.). — Studies on the regulation of respiration in heavy work. *Acta Physiol. Scand.*, 1946, 12, 171-188 (81, 82).
- BARCROFT (H.), COBBOLD (A. F.). — The action of adrenaline on muscle blood flow and blood lactate in man. *J. Physiol.*, London, 1956, 132, 372-378 (19, 54).
- BARKER (S. B.), SUMMERSON (W. H.). — The colorimetric determination of lactic acid in biological material. *J. Biol. Chem.*, 1941, 138, 535-554 (26).
- BARR (D. P.), HIMWICH (H. E.), GREEN (R. P.). — Studies in the physiology of muscular exercise. *J. Biol. Chem.*, 1923, 55, 495-523 (59).
- BEARN (A. G.), BILLING (B.), SHERLOCK (S.). — The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man. *J. Physiol.*, London, 1951, 115, 430-441 (19, 40).
- BELAWENEZ (P.). — Zur Frage von der Wirkung des Adrenalins auf den tierischen Organismus. Dissertation, 1903 (en russe, cité par JUSCHTSCHENKO A. J.). *Biochem. Zt.*, 1909, 15, 431-433 (12).
- BELL (D. M.), STEAD (E. A. Jr.). — Effects of epinephrine on the vessels of the calf. Observation on the period of initial vasodilatation. *J. Appl. Physiol.*, 1952, 5, 228-232 (19).
- BLANCHARD (L.). — Action hyperlactacidémisante de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 134, 944-946 (18).

- BLOOM (W. L.), LEWIS (G. T.), SCHUMPERT (M. Z.), SHEN (T. M.). — Glycogen fractions of liver and muscle. *J. Biol. Chem.*, 1951, 188, 631-636 (18, 56).
- BLOOM (W. L.), RUSSEL (J. A.). — The effect of epinephrine and norepinephrine on carbohydrate metabolism in rat. *Am. J. Physiol.*, 1955, 183, 356-365 (86).
- BLUM (F.). — Ueber Nebennieren Diabetes. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1901, 71, 146-167 (17).
- BOCK (A. V.), VANCAULAERT (C.), DILL (D. B.), HURYTHAL (L. M.). — Studies in muscular activity. III. Dynamical changes occurring in man at work. *J. Physiol.*, London, 1928, 66, 136-161 (81).
- BOCK (K. D.), HENSEL (H.), RUEF (J.). — Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die Muskel- und Hautdurchblutung des Menschen. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1955, 261, 322 (75).
- BOOTHBY (W. M.), SANDIFORD (L.). — Calorigenic effect of adrenaline in dogs. *Am. J. Physiol.*, 1922, 56, 463 (11).
- BRAHDY (M. B.), BREHME (Th.). — Beiträge zum Tetanienproblem : II. Weitere Untersuchungen zur Frage der Adrenalin und Ergotaminwirkung bei der Hyperventilationstetanie. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1928, 59, 232-239 (17).
- BROWN (G. L.), BULBRING (E.), BURNS (B. D.). — The action of adrenaline on mammalian skeletal muscle. *J. Physiol.*, London, 1948, 107, 115-128 (13).
- BÜLBRING (E.), BURN (J. H.). — The effect of sympathomimetic and other substances on the contraction of skeletal muscle. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1940, 68, 150-172 (13).
- BUNNEL (I. L.), GRIFFITH (F. R.). — Age and the calorigenic response to subcutaneously administered adrenaline in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1943, 138, 669-675 (12).
- CAHN (Th.), HOUGET (J.). — V. Unité de métabolisme musculaire et hypothèses au sujet du mécanisme de la dégradation des glucides dans le muscle. Conclusions générales. *Ann. Physiol.*, 1933, 9, 427-450 (19, 59).
- CAMPBELL (J. M. H.), DOUGLAS (C. G.), HOBSON (F. G.). — The respiratory exchange of man during and after muscular exercise. *Philos. Trans. B.*, 1920, 210, 1-47 (81).
- CANNON (W. B.), BRITTON (S. W.). — The influence of motion and emotion on medullary adrenal secretion. *Am. J. Physiol.*, 1926, 79, 433-464 (39).
- CANNON (W. B.), NEWTON (H. F.), BRIGHT (E. M.), MENKIN (V.), MOORE (R. M.). — Some aspects on the physiology of animals surviving complete exclusion of sympathetic nerve impulses. *Am. J. Physiol.*, 1929, 84, 107 (80).
- CANNON (W. B.), QUERIDO (A.). — The role of adrenal secretion in the chemical control of body temperature. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1, 1924, 10, 245 (11).

- CELANDER (O.). — The range of control exercised by the sympathico-adrenal system. *Acta. Physiol., Scand.*, 1954, 32, Suppl. 116, 7-132 (76).
- CHAFFEE (R. R. J.), MAYHEW (W. W.), DREBIN (M.), CASSUTO (Y.). — Studie on thermogenesis in cold-acclimated birds. *Canad. J. Bioch. Physiol.*, 1963, 41, 2215-2220 (60).
- CHATONNET (J.). — Thermogénèse et thermorégulation chez le chien en l'absence des principales commandes nerveuses. *J. Physiol.*, Paris, 1951, 43, 678 (11).
- CHATONNET (J.). — Données récentes sur la régulation thermique : sur l'origine et les sources de la chaleur libérée dans la régulation chimique de la température. *J. Physiol.*, Paris, 1959, 51, 319-378 (11).
- CHATONNET (J.), TANCHE (M.), GUIEU (J. D.). — Action calorigénique de l'adrénaline et de la noradrénaline dans les conditions de thermogénèse maxima au froid. *J. Physiol.*, Paris, 1961, 53, 296-298 (12).
- CHATONNET (J.), TANCHE (M.), GUIEU (J. D.). — Potentialisation de la thermogénèse musculaire d'activité au froid par les hormones médullo-surrénales. Communication XXII. *International Congress of Physiological Sciences*. Leiden, 1962, n° 494 (77).
- CHATONNET (J.), VIAL (J.). — L'adrénaline et la noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostasiques. Adrénaline et noradrénaline dans les régulations circulatoires. *Colloque C.N.R.S.*, 1957 (75, 76).
- CLEMENT (G.), SCHAEFFER (G.). — Démonstration de l'effet mobilisateur de l'adrénaline sur les graisses de réserves. Rôle du système nerveux sympathique. *C. R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 320 (15).
- COLLAZO (J. A.), MORELLI (E.). — Recherches expérimentales sur la physiologie de l'acide lactique du sang. *J. Physiol. et Pathol. Gen.*, 1926, 24, 508-518 (17, 29).
- CORI (C. F.). — The influence of insulin and epinephrine on the lactic acid content of blood and tissues. *J. Biol. Chem.*, 1925, 63, 253-267 (17).
- CORI (C. F.). — Glycogen breakdown and synthesis in animal tissues. *Endocrinology*, 1940, 26, 285-296 (20).
- CORI (C. F.), CORI (G. T.). — The mechanism of epinephrine action. IV. The influence of epinephrine on lactic acid production and blood sugar utilization. *J. Biol. Chem.*, 1929, 84, 683 (17-19).
- CORI (G. T.), CORI (C. F.). — The formation of hexosemonophosphate esters in frog muscle. *J. Biol. Chem.*, 1936, 116, 119 (18).
- CORI (G. T.), CORI (C. F.), BUCHWALD (K. W.). — The mechanism of epinephrine action. V. Changes in liver glycogen and blood lactic acid after injection et epinephrine and insulin. *J. Biol. Chem.*, 1930, 86, 375 (18).
- CORI (G. T.), ILLINGWORTH (B.). — The effect of epinephrine and other glycogenolytic agents on the phosphorylase « a » content of muscle. *Bioch. Bioph. Acta.*, 1936, 21, 105-110 (20).

- DEJOURS (P.). — La régulation de la ventilation au cours de l'exercice musculaire chez l'homme. *J. Physiol.*, Paris, 1959, 51, 163-261 (25).
- DE LA LANDE (I. S.), MANSON (J.), PARKS (V. G.), SANDISON (A. G.), SKINNER (S. L.), WHELAN (R. F.). — The local metabolic action of adrenaline on skeletal muscle in man. *J. Physiol.*, London, 1961, 157, 177-184 (18).
- DELL (P.), BONVALLET (M.), HUGELIN (A.). — Tonus sympathique, adrénaline et contrôle réticulaire de la motricité spinale. *E.E.G. Clin. Neur.*, 1954, 6, 599-618 (13).
- DEPOCAS (F.), MASIRONI (R.). — Body glucose as fuel for thermogenesis in the white rats exposed to cold. *Am. J. Physiol.*, 1960, 199, 1051-1055 (15).
- DICKMAN (S. R.), WIEST (W. G.), EIK-NES (K.). — Effects of epinephrine on metabolism of glucose in normal dogs. *Am. J. Physiol.*, 1958, 194, 327-332 (18).
- DRABKIN (O. L.). — The distribution of chromoproteins, hemoglobin, myoglobin and cytochrome c in the tissues of different species and the relationship of the total content of each chromoprotein to body mass. *J. Biol. Chem.*, 1950, 82, 317-333 (60).
- DRURY (D. R.), WICK (A. N.). — Epinephrine and carbohydrate metabolism. *Am. J. Physiol.*, 1958, 194 (3), 465-468 (19, 59).
- ELLIS (S.). — Increased hexosemonophosphate, a common factor in muscular contraction potentiated by treppe, a short tetanus, epinephrine or insuline. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1955, 113, 17 (17, 21).
- ELLIS (S.). — Relation of biochemical effects of epinephrine to its muscular effects. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 469-472 (21, 89).
- ELLIS (S.), DAVIS (A. H.), ANDERSON (H. L. Jr.). — Effects of epinephrine and related amines on contraction and glycogenolysis of the rat's diaphragm. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1955, 115, 120 (13, 21, 40, 58).
- EULER (U. S. Von), LILJESTRAND (G.). — Die Wirkung des Adrenalins auf das Minuten volumen des Herzens beim Menschen. *Skand. Arch. Physiol.*, 1927, 52, 243-252 (12).
- FURCHGOTT (R.-F.). — The pharmacology of vascular smooth muscle. *Pharmacol. Rev.*, 1955, 7, 183-262 (14).
- FURTH (O. Von). — Ueber Die Beziehungen der Milchsäure zum Kohlenhydratstoffwechsel. II. Über die Milchsäureausscheidung im Harne abgekühlter Kaninchen. *Bioch. Ztschr.*, 1914, 64, 156-171 (30).
- GINSBURG (J.), COBBOLD (A. F.). — Effects of adrenaline, noradrenaline and isopropylnoradrenaline in man. In *adrenergic mechanisms. Ciba Symposium*, 1960, Churchill, London, 173-189 (89).
- GOFFART (M.). — Recherches relatives à l'action de l'adrénaline sur le muscle strié de mammifère. *Arch. Int. Physiol.*, 1952, 60, 318-349 (13).

- GORDON (S. R. Jr.), CHERKES (A.). — Production of unesterified fatty acids from isolated rat adipose tissue incubated in vitro. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1958, 97, 150-151 (15).
- GREEN (H. D.), MAC LEOD (J. A.), ANDERSON (D. A.), DENISON (A. B.). — Comparison of the blockade produced by dibenzyline, ilidar, tolazoline and pentholamine of the vasomotor responses in skin induced by sympathetic nerve stimulation with the blockade of its responses to L — epinephrine and L — norepinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1954, 112, 218 (76).
- GREENE (N. M.). — Effect of epinephrine on lactate, pyruvate and excess lactate production in normal subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, 1961, 58, 682-686 (19, 83, 89).
- GRIFFIN (P.), GREEN (H. D.), YOUMANS (P. L.), JOHNSON (H. D.). — Effects of acute and chronic denervation of the hind leg of the dog on the blood flow responses, in the vascular beds of skin and muscle to adrenergic drugs and to adrenergic blockade. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1954, 110, 93 (75, 76).
- GRIFFITH (F. R. Jr.). — Fact and theory regarding the calorogenic action of adrenaline. *Physiol. Rev.*, 1951, 31, 151-187 (12).
- GRIFFITH (F. R. Jr.), LOCKWOOD (J. E.), EMERY (F. E.). — Adrenaline and blood lactic acid : Effect of evisceration. *Am. J. Physiol.*, 1938, 123, 432-440 (18).
- GRIFFITH (F. R. Jr.), OMACHI (A.), LOCKWOOD (J. E.), LOOMIS (T. A.). — The effect of IV. adrenaline on blood flow, sugar retention, lactate output and respiratory metabolism of peripheral (leg) tissues in the anesthetized cats. *Am. J. Physiol.*, 1947, 149, 64-76 (18).
- GROSSE-BROCKOFF (F.), SCHOEDEL (W.). — Das Bild der akuten Unterkühlung im Tierexperiment. *Archiv. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1943, 201, 417-442 (30, 41, 81).
- GRUBER (C. M.). — Further studies on the effect of adrenaline upon muscular fatigue. *Am. J. Physiol.*, 1917, 43, 530-544 (13-14).
- GUIEU (J. D.). — *Sur la contribution des hormones médullosurrénales à la thermogénèse maximum de lutte contre le froid chez le chien.* Thèse Méd., Lyon, 1961 (13, 21, 43, 54, 86).
- HAMMEL (H. T.), HARDY (J. D.). — Shivering only variable source of heat in intact unacclimated dogs upon exposure to cold. *Fed. Proceed.*, 1957, 16, 54 (11).
- HART (J. S.), HEROUX (O.). — Effect of low temperature and work on blood lactic acid in deer mice. *Am. J. Physiol.*, 1954, 176, 452-454 (30, 41, 81).
- HARTMAN (F. A.), MAC CORDOCK (H. A.), LODER (M. M.) — Conditions determining adrenal secretion. *Am. J. Physiol.*, 1923 (a), 64, 1-34 (11).
- HARTMAN (F. A.), HARTMAN (W. B.). — Influence of temperature changes on the secretion of epinephrine. *Am. J. Physiol.*, 1923 (b), 65, 612-622 (11).

- HAZEGAWA (H.), OZAWA (K.). — (Cités par ISHII et ISHII.) *J. Physiol. Soc. Jap. (Jap.)*, 1953, 15, 253 (42).
- HEMINGWAY (A.), HATAWAY (S. R.). — An investigation of the chemical temperature regulation. *Am. J. Physiol.*, 1941, 134, 596-602 (11).
- HERMANN (H.), CHATONNET (J.), VIAL (J.). — Influence du froid sur la teneur en adrénaline des capsules surrénales du rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 273-275 (11).
- HILL (A. V.). — Adventures in biophysics. *Philadelphia Univ. Penn. Press.*, 1931 (19).
- HSIEH (A. C. L.), CARLSON (L. D.). — Role of adrenaline and noradrenaline Chemical regulation of heat production. *Am. J. Physiol.*, 1957, 190, 243-246 (11).
- HUCKABEE (W. E.). — Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 244 (19, 82).
- ISENSCHMID (R.). — Physiologie der Wärmeregulation. *Handbuch. der n. ex. path. Physiol.*, 1926, 12 (11).
- ISHII (K.), ISHII (K.). — Relation of blood pressure to shivering. *Tohoku J. Exper. Med.*, 1960, 72, 237-242 (42).
- KAYSER (C.). — Les lipides assurent préférentiellement la thermogénèse de réchauffement chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 601-704 (15).
- KAYSER (C.). — Que savons-nous de l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline sur l'effecteur ? L'adrénaline et la noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostasiques. *Colloque C.N.R.S.*, 1957, 121-142 (12).
- KERPPOLA (W.). — Inhibition of phosphorylase with cortisone and its activation with adrenaline in the rabbit. *Endocrinology.*, 1952, 51, 192-202 (20).
- LA FRANCA (S.). — Untersuchungen ueber den respiratorischen Stoffwechsel bei experimentation glycosurie. *Zi. Exp. Path. u. Therap.*, 1909, 6, 1 (12).
- LEDUC (J.). — Excretion of catecholamines in the rats exposed to cold. *Acta. Physiol., Scand.*, 1961, 51, 94-95 (11).
- LISON (L.). — *Statistiques appliquées à la biologie expérimentale*. Paris, Gauthier-Villars, 1958 (33).
- LUNDHOLM (L.). — The effect of adrenaline on the oxygen consumption of resting animals. *Acta. Physiol., Scand.*, 1949, 19, Suppl. 67 (12, 17, 18, 30, 41, 54).
- LUNDHOLM (L.). — The effect of (1) noradrenaline on the oxygen consumption and lactic acid content of the blood in the rabbit. *Acta. Physiol., Scand.*, 1950, 21, 195-204 (58).
- LUNDHOLM (L.), MOHME-LUNDHOLM (E.). — The action of adrenaline on carbohydrate metabolism in relation to some of its pharmacodynamic effects. *Ciba Found. Symp. Churchill.*, London, 1960, 305-321 (17, 21, 22, 40, 89).

- MARGARIA (R.), EDWARDS (H. T.), DILL (D. B.). — The possible mechanism of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contraction. *Am. J. Physiol.*, 1933, 106, 689-715 (19, 81).
- MERTENS (O.), REIN (H.), VALDECASAS (F. G.). — Gefasswirkungen des Adrenalins im ruhenden und arbeitenden Muskel. *Pflug. Arch. ges. Physiol.*, 1936, 237, 454 (14).
- MEYERHOF (O.). — *Die Chemischen Vorgänge im Muskel*. Berlin, Spinger, 1930 (19).
- MORIN (G.), VIAL (J.), GUYOTAT (J.). — Action du froid sur l'adrénalino-sécrétion chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1942, 136, 593 (11).
- MORSA (A.), GOFFART (M.). — Action de l'adrénaline, de l'insuline et du glucagon sur la contraction musculaire. *Arch. Int. Pharmac.*, 1957, 112, 122-133 (14).
- OLIVER (G.), SCHAEFFER (E. A.). — The physiological effects of the extracts of the suprarenal capsules. *J. Physiol.*, London, 1895, 18, 230-276 (13).
- ORBELI (L. A.). — Die Sympathische Innervation des Skelettmuskeln. *J. Petrograd. Med. Inst.*, 1923, 6, 8 (13).
- PAGE (E.), CHENIER (L. P.). — Effects of diets and cold environment on the respiratory quotient of the white rat. *Rev. Canad. Biol.*, 1953, 12, 530-541 (15).
- PARTINGTON (P. P.). — The production of sympathin in response to physiological stimuli in the unanesthetized animal. *Am. J. Physiol.*, 1936, 117, 55-58 (39, 80).
- REIN (H.). — Vasomotorische Regulationen. *Ergeb. Physiol.*, 1931, 32, 28 (75, 89).
- RONZONI (E.). — Sodium pentobarbital anesthesia and the response of the adrenal cortex to stress. *Am. J. Physiol.*, 1950, 160, 499. (30, 41, 81).
- SACKS (J.), GANSLER (R. V.), DIFFEE (J. T.). — Lactic and pyruvic acid relations in frog muscle. *Am. J. Physiol.*, 1954, 177, 113-114 (30).
- SACKS (J.), SAKCS (W. C.). — Blood and muscle lactic acid in the steady state. *Am. J. Physiol.*, 1937, 118, 697-702 (19, 59).
- SAHYUN (M.), LUCK (J. M.). — The influence of epinephrine and insulin on the distribution of glycogen in rabbits. *J. Biol. Chem.*, 1929, 85, 1-20 (17).
- SAMARAS (K.). — Einflüsse der Kälte auf den Kohlenhydratstoffwechsel. *Ztschr. ges. Exper. Med.*, 1939, 106, 510-520 (30).
- SCHAEFFER (G.), THIBAUT (O.). — Recherches sur les facteurs hormonaux de la régulation thermique. Régulation thermique chez le rat blanc surrénalectomisé. *C. R. Soc. biol.*, 1945, 139, 1039-1040 (12).
- SILVETTE (H.), BRITTON (S. W.). — The comparative effect on carbohydrate metabolism of exhausting motive and emotive responses and exposure to cold. *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 685 (30, 41).

- SOKAL (J. E.), SARCIONE (E. J.). — Effect of epinephrine on glycogen stores. *Am. J. Physiol.*, 1959, 196, 1253-1257 (19).
- SUTHERLAND (E. W.), CORI (C. F.). — Effect of hyperglycemic, glycogenolytic factors and epinephrine on phosphorylase. *J. Biol. Chem.*, 1951, 188, 531-543 (20, 58).
- SUTHERLAND (E. W.), RALL (T. W.). — The relations of adenosine - 3 - 5 - phosphate to the action of catecholamines. *Ciba Found. Symp.* Churchill, London, 1960, 295-304 (20).
- TANCHE (M.), CHATONNET (J.), LEVY (F.). — Sur la possibilité d'une activité autonome des segments lombo-sacrés de la moelle dans la commande du frisson thermique. *C. R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 870-872 (77).
- TANCHE (M.), CHATONNET (J.), VIAL (J.), SCHMITT (M.). — Sur les combustions dépendant de l'activité musculaire et de l'adrénaline au froid. *J. Physiol.*, Paris, 1962, 54, 413-414 (30, 41).
- UVNÄS (B.). — Sympathetic vasodilatation system and blood flow. *Physiol. Rev.*, 1960, 40, Suppl. 4, 69 (18).
- VAN LEERSUM (). — Eine neue Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren. *Pflüg. Archiv.*, 1911, 142, 377 (26).
- VARGA (E.), HETENYI (E.), BOT (G. Y.). — Einfluss von Adrenalin auf die Muskelphosphorylase. Aktivität und deren Bedeutung im Mechanismus der Ermüdungshemmenden Wirkung. *Acta. Physiol. Acad. Scient. Hung.*, 1957, 11, Fasc. 3 et 4 (14, 20).
- WALAAS (F.), WALAAS (O.). — The effect of noradrenaline and adrenaline on carbohydrate metabolism of rat diaphragm. *Bioch. Bioph. Acta.*, 1956, 20, 77-84 (58).
- WILSON (A. T.), WRIGHT (S.). — Anticurare action of potassium and other substances. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1936, 26, 127-139 (14).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — <i>Technique générale d'expérimentation...</i>	25
CHAPITRE II. — <i>Etude statistique des effets du froid sur la lactacidémie - Rôle de la sécrétion médullosurrénale dans cette réponse</i>	29
CHAPITRE III. — <i>Effet sur la lactacidémie d'une restitution et d'une surcharge hormonale au repos et au cours du frisson thermique</i>	43
CHAPITRE IV. — <i>Expériences de perfusion de train postérieur..</i>	59
CHAPITRE V. — <i>Discussion</i>	79
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE	93

*Travail réalisé avec l'aide
du fonds de développement
de la recherche scientifique*

